UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1955 - N° 203

LE PANCREAS
DANS LES CIRRHOSES ALCOOLIQUES

Travail de la Chaire et du Laboratoire
de Pathologie exotique : Professeur BONNIN

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le lundi 12 Décembre 1955

PAR

Marius DUCLOUX

Elève de l'Ecole Principale du Service de Santé de la Marine
et des Troupes Coloniales
Externe des Hôpitaux
Diplômé de Médecine Tropicale
Médecin breveté de la Marine Marchande
Diplômé de Médecine Aéronautique

Né le 16 décembre 1929, à Lubersac (Corrèze)

Examinateurs de la Thèse : MM. BONNIN, Professeur, Président
PIECHAUD, Professeur
MORETTI, Agrégé
FREOUR, Agrégé
Juges

BORDEAUX

UNION FRANÇAISE D'IMPRESSION
185, Cours de la Marne

1955

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547308_0021

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1955 - N° 203

LE PANCREAS
DANS LES CIRRHOSES ALCOOLIQUES

Travail de la Chaire et du Laboratoire
de Pathologie exotique : Professeur BONNIN

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le lundi 12 Décembre 1955

PAR

Marius DUCLOUX

Elève de l'Ecole Principale du Service de Santé de la Marine
et des Troupes Coloniales
Externe des Hôpitaux de Bordeaux
Diplômé de Médecine Tropicale
Médecin breveté de la Marine Marchande
Diplômé de Médecine Aéronautique

Né le 16 décembre 1929, à Lubersac (Corrèze)

Examinateurs de la Thèse : MM. BONNIN, Professeur, Président ; PIECHAUD, Professeur ; MORETTI, Agrégé ; FREOUR, Agrégé — Juges

BORDEAUX

UNION FRANÇAISE D'IMPRESSION
185, Cours de la Marne

1955

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPERIÉ, CHELLE G. PORTMANN
DOYEN : M. SIGALAS. — **ASSESSEUR** : M. TAYEAU

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. A MANDOUL, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PÉRY, CHARRIER, DUBREUIL, CRUCHET, PERRENS

PROFESSEURS

	MM.
Clinique médicale	N. BROUSTET
Clinique chirurgicale	PAPIN MASSÉ
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE
Clinique gynécologique	MAGENDIE
Anatomie pathologique et microscopie clinique	DE GRAILLY
Anatomie	DUFOUR
Anatomie générale et histologie	MAYER
Hygiène et Clinique de la tuberculose	PIÉCHAUD
Médecine légale et médecine du travail	DERVILLÉE
Electroradiologie et Clinique d'électricité médicale	REBOUL
Chimie	MESNARD
Matière médicale	GOLSE
Pharmacie	VITTE
Physiologie	FABRE
Clinique médicale des maladies des enfants	FONTAN
Zoologie et parasitologie	SIGALAS

	MM.
Pathologie générale et expérimentale	SARIC
Clinique ophtalmologique	N.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	POUYANNE
Clinique médicale et des maladies infectieuses	AUBERTIN
Chimie biologique et médicale	TAYEAU
Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT
Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	BONNIN
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA
Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET
Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN
Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ
Botanique et cryptogamie	GIRARD
Thérapeutique	F.-J. TRAISSAC
Hydrologie thérapeut. et climatologie	DUBARRY

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL :

M. BLANQUET (Section Pharmacie)

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. MAHON (Obstétrique), PAUTRIZEL (Parasitologie),
Mlle ROUGIER (Physiologie), M. MOUSTARDIER (Bactériologie)

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS :

	MM.
Anatomie pathologique	LEGER
Anatomie	RIGAUD CABANIE
Biochimie médicale	NEUZIL
Pathologie expérimentale	FAURE
Physique médicale	DUHAMEL

	MM.
Pharmacie (1re section)	R. GOLSE ROMAIN
Pharmacie (2e section)	MASQUELIER QUILICHINI
Pharmacie (3e section)	CAZAUX

CHARGÉ DES FONCTIONS DE MAITRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ R. STOLL (Histologie)

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.
Médecine générale	BERGOUIGNAN LENG-LEVY MORETTI LAVIGNOLLE MARTIN-DUPONT DAVID-CHAUSSE J. RIVIERE LAUMONIER CHAVANNAZ
Chirurgie générale	VILLAR TINGAUD DEPAULIS DARMAILLACQ

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

	MM.
Obstétrique	CHASTRUSSE FAUGERE
Ophtalmologie	BESSIERE CORCELLE
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS M. PORTMANN
Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT
Pédiatrie et puériculture	VERGER
Médecine légale et médecine du travail	L'ÉPÉE
Electro-radiologie	LACHAPÈLE
Odonto-stomatologie	BENOIT
Urologie	LANGE
Neurologie et psychiatrie	BLANC
Pneumo-phtisiologie	FREOUR

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	LAUMONIER
Accouchements	CHASTRUSSE FAUGERE
Puériculture	VERGER PERY
Législation pharmaceutique	COUSTOU
Cryptogamie	LAUBIE
Obstétrique sociale	MAHON
Organographie et physiologie végétale	TEMPÉRE
Chimie biologique	MARQUEVIELLE
Chimie analytique	BABIN
Pathologie chirurgicale	VILLAR CHAVANNAZ TINGAUD LAPORTE DARMAILLACQ

	MM.
Zoologie pharmaceutique	BAILLENGER
Physiologie	BENELLI
Toxicologie et Hygiène	Mlle LARCEBAU
Phytopharmacie	CORTESI
Droit médical international	AUBY
Médecine légale	L'EPEE
Séméiologie médicale	LAVIGNOLLE
Séméiologie chirurgicale	DEPAULIS
Embryologie	STOLL
Pathologie médicale	BERGOUIGNAN LEVY MORETTI DAVID-CHAUSSE RIVIERE MARTIN-DUPONT

Le Secrétaire principal de la Faculté : GAYRAUD

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

Témoignage de mon profond amour filial, avec une extrême reconnaissance pour les sacrifices qu'elle s'est imposés.

A MON FRERE

LE CAPITAINE JACQUES DUCLOUX

Exemple de travail et de dévouement, il a toujours été pour nous un guide et un soutien averti et précieux. Puisse ce modeste recueil, être un gage de mon infinie reconnaissance.

A MON FRERE

LE DOCTEUR JEAN-MARIE DUCLOUX

Avec mon affection.

ET A SA FAMILLE

A MES PARENTS A MES AMIS

A MONSIEUR ET MADAME ANDRE CHASTENET

Faible témoignage de ma gratitude pour l'inoubliable accueil qu'ils m'ont réservé au début difficile de mes études médicales.

A MES CAMARADES DE L'ECOLE DE SANTE NAVALE

A NOS PROFESSEURS ET MAITRES

DE L'ECOLE DE MEDECINE DE LIMOGES

DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX DE LYON

DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX DE BORDEAUX

A MONSIEUR LE PHARMACIEN EN CHEF

DE PREMIERE CLASSE R. BABIN

Il a bien voulu nous confier une méthode de dosage qu'il a mise au point. Il nous a toujours reçu avec beaucoup de sympathie. Qu'il trouve ici l'expression de nos très respectueux remerciements.

A MONSIEUR LE MEDECIN PRINCIPAL A. GEYER

Professeur à l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et des Troupes Coloniales
Spécialiste des Hôpitaux Maritimes
Chevalier de la Légion d'Honneur
Chef de Travaux à la Faculté

Nous le remercions vivement pour l'enseignement dont nous avons pu profiter dans son laboratoire. Que ce modeste travail ne déçoive pas l'éminent anatomopathologiste qui a bien voulu se charger de nos coupes.

Nous lui exprimons notre respectueuse admiration et nos très vifs remerciements.

A MONSIEUR LE MEDECIN GENERAL
DE PREMIERE CLASSE TABET

Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et des Troupes Coloniales
Spécialiste des Hôpitaux Maritimes
Commandeur de la Légion d'Honneur
Commandeur de l'Ordre de la Santé Publique
Officier du Mérite Maritime

A MONSIEUR LE MEDECIN EN CHEF
DE PREMIERE CLASSE CONSTANS

Sous-Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et des Troupes Coloniales
Spécialiste des Hôpitaux Maritimes
Officier de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre 1939-1945

A TOUS NOS PROFESSEURS
DE L'ECOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTE
DE LA MARINE ET DE LA FRANCE D'OUTRE-MER

A NOS JUGES

DOCTEUR P. FREOUR

Agrégé de Pneumophtisiologie
Médecin Phtisiologue des Hôpitaux

MONSIEUR LE DOCTEUR G. MORETTI

Agrégé de Médecine Générale
Médecin des Hôpitaux de Bordeaux
Médecin des Hôpitaux Maritimes
Chevalier de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre 1939-1945
Mérite de l'Afrique Noire
Chevalier de l'Etoile d'Anjouan

Vous êtes le promoteur de ce travail. Nous avons pu bénéficier de votre enseignement à l'hôpital comme à la faculté, de votre bienveillance tout au long des trois ans qui ont succédé la première ébauche de ce travail. Nous vous prions de bien vouloir trouver dans les lignes qui suivent, l'expression de notre profonde gratitude et l'admiration d'un élève.

MONSIEUR LE PROFESSEUR F. PIECHAUD

Professeur d'Hygiène et de Clinique de la Tuberculose
Médecin des Hôpitaux
Officier de la Légion d'honneur
Officier de l'Ordre de la Santé Publique
Croix de Guerre
Médaille des Epidémies
Officier de l'Instruction Publique
Fellow in the American College of the Chest Physicians

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR H. BONNIN

Professeur de Médecine Tropicale
et de Clinique des maladies exotiques
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre
Officier de l'Instruction Publique
Chevalier du Mérite Maritime

Vous avez bien voulu nous accepter dans votre laboratoire et faire le grand honneur de présider notre jury. Nous vous prions de bien vouloir trouver ici le témoignage de notre profond respect et de notre vive gratitude.

INTRODUCTION

« Ce que l'on peut dire, c'est que l'insuffisance pancréatique est de règle au cours des cirrhoses du foie ; il est probable que le jour où nous disposerons de méthodes plus sensibles et plus précises pour apprécier cette insuffisance, elle apparaîtra plus fréquente encore.

K. HERFORT (1950)

Le problème que nous envisageons est vieux de plus de cinquante ans. Des données récentes sur le couple foie-pancréas, en rénovent l'intérêt. En effet, nous sommes en possession de techniques nouvelles et fidèles tant au point de vue chimique que histologique. Ces méthodes nous donnent de la glande, non plus un état statique, mais une image dynamique, seule valable.

Nous avons pû réaliser cette image dynamique grâce à la comparaison de la chimie des sécrétions et l'histophysiopathologie microscopique, par des techniques améliorées.

Cette image réalisée, l'intérêt d'une telle question s'accroît considérablement. Elle permet de situer l'étude du pancréas de l'alcoolique dans le cadre général des syndromes de

Nous tenons à remercier l'Institut National d'Hygiène (Prof. Bugnard) pour l'aide qu'il nous a apportée dans la réalisation de ce travail.

dénutrition, de discuter la pathogénie des grosses parotides des cirrhotiques, d'entrevoir un rôle possible de l'atteinte pancréatique dans les troubles du métabolisme des lipides qui aboutissent à la stéatose hépatique et de soulever encore bien d'autres questions.

Nous envisagerons successivement :

I. — Les techniques et le matériel utilisés.

A) Techniques :

1. Etude biochimique.

a) Pancréas exocrine,

b) Pancréas endocrine.

2. Etude histologique.

B) Résultats :

1. Témoins.

2. Cirrhotiques.

II. — Biochimie et histophysiopathologie du pancréas dans les cirrhoses du foie.

A) Etude biochimique :

1. Le pancréas externe (résultats antérieurs et personnels).

2. La chimie du pancréas interne.

B) Etude microscopique :

1. Résultats antérieurs.

2. Etude chez les cirrhotiques observés.

a) Tissu interstitiel :

Le conjonctif et la valeur de la sclérose,
Les infiltrats inflammatoires.

b) Tissu exocrine :

1° Le parenchyme acineux,

2° Les conduits excréteurs.

c) Tissu endocrine :

1° Les îlots de Langerhans.

Structure générale.

Cellules A. et B.

2° Les cellules A extra-insulaires.

C) Comparaison de la chimie et de l'histologie :

L'image dynamique du pancréas dans les cirrhoses.

1. Le pancréas externe : l'insuffisance est constante.

2. Le pancréas interne : la polynésie et les modifications des cellules A sont-elles en rapport avec les troubles glycémiques ?

III. Essai de physiopathogénie.

A) Le pancréas de l'alcoolique.

1. Le rôle direct de l'alcool n'est pas retenu,

2. Les diverses hypothèses étiologiques de la pancréatite alcoolique,

3. Rôle de la carence en acides aminés,

4. Le pancréas de l'alcoolique et celui des dénutris, des gastrectomisés, du Kwashiorkor.

B) La pancréatite alcoolique est-elle cirrhogène ?

C) Parotides et pancréas dans les cirrhoses.

D) Quel rôle attribuer aux cellules A et à leurs modifications ?

1. Cellules A, facteur lipocaïc et glucagone;

2. Hyperplasie A, réaction focale à une agression non spécifique :

a) Hyperplasie A et agression,

b) Hyperplasie A et éosinophilie hypophysaire au cours des cirrhoses du foie,

c) Hyperplasie A, réaction non spécifique;

3. D'où viennent les cellules A hyperplasiées.

IV. Conclusions.

CHAPITRE PREMIER

LES TECHNIQUES ET LE MATÉRIEL UTILISÉS

A) LES TECHNIQUES

I. - ETUDE BIOLOGIQUE.

a) Pancréas externe :

A propos du diagnostic de l'insuffisance pancréatique externe, nous avons revu les diverses méthodes proposées. Leur nombre important montre combien aucune n'est parfaite.

A) Certaines proposent l'étude de la digestion pancréatique in vivo :

1° Dosage dans les urines des produits de la digestion :

- Epreuve de Cammidge : recherche dans les urines de la glycérine résultant de la digestion des lipides par la phénylhydrazine.

— Epreuve de Sahli : dosage par le perchlorure de fer de l'acide salicylique résultant du dédoublement du salol.

Méthode de Chéramy-Trémolière : dosage de l'iode urinaire après ingestion d'huile iodée (l'individu sain élimine en vingt-quatre heures, 55 % de l'iode ingéré).

2° **Dosage et analyse des selles :**

Aspect micro et macroscopique, coloration par le soudan III, coloration des savons par le sulfate de cuivre, dosage des acides gras et des corps azotés, poids sec des selles.

3° **Méthodes des bilans :**

Elles évaluent le rapport entre les quantités de lipides et de protides absorbées et celles contenues dans les selles après un repas d'épreuve. Elles se pratiquent :

- Suivant Nothman : prise pendant trois jours de six repas quotidiens composés de 105 g de protides, 135 g de lipides, 180 g d'hydrates de carbone (le sujet sain absorbe 94 % des graisses et 92 % des corps azotés).

Ou bien, suivant le protocole de Warter et Fritz, c'est-à-dire la prise pendant trois jours d'un régime, type Kempner, suivie le jour de l'épreuve de l'absorption de :

Sulfate de baryum : 130 g.
Huile d'olive : 25 cc.
Sels biliaires : 1 g.
Eau : 250 cc.

4° **Epreuve de West :** Elle étudie la fonction trypsique par l'étude de la courbe des amino-acides sanguins après l'absorption de repas protéiné (à raison de 1,74 g de gélatine par kilo de poids).

5° **Emploi de protéine iodée 131.** On dose au compteur de Geiger l'iode radioactif libéré par la digestion de la protéine (Chinn-Stitt).

B) Les méthodes précédentes étudient un métabolisme en général, qu'il soit protidique ou lipidique, mais pas spécialement le chaînon pancréatique de ces métabolismes. **Aussi**

faut-il leur préférer les méthodes basées sur le dosage des ferments pancréatiques.

On peut les classer sous deux rubriques :

1° **Les méthodes indirectes :**

Ce sont les méthodes qui évaluent les enzymes en dehors du suc pancréatique :

a) **Dosage des ferments dans les urines :** essentiellement dosage de l'amylasurie par la technique de Wohlgemuth (que nous analyserons avec les méthodes directes).

b) **Dosage des ferments dans les selles,** surtout du pouvoir trypsique par évaluation de la digestion, par des dilutions croissantes de solution de selles, d'une plaque photographique de gélatine : méthode de Harrison et Schwachmann.

c) **Dosage des ferments pancréatiques dans le sang :** amylase par la méthode de Wohlgemuth et lipase par l'emploi de la tri-butyrine aqueuse suivant le procédé décrit par Goldstein et ses collaborateurs.

d) Dans ce cadre, il faut aussi classer les **épreuves d'amylasémie provoquée** dont les valeurs sont discutées (Sachar, Probstein et Whitico-Malinowski).

Pour l'obtenir, le moyen le plus physiologique et le plus spécifique est l'injection intraveineuse de sécrétine (Comfort et Osterberg). On peut utiliser l'ésérine, la prostigmine (Knight, Muether et Sommer). Popper et ses collaborateurs emploient l'acétyl-béta-méthyl-choline, alors que Myhne, Nesbitt et Hurly préfèrent une stimulation par la mécholine-sécrétine ou par la morphine-sécrétine.

Que faut-il penser de ces diverses méthodes ?

Celles basées sur la digestion in vivo ne peuvent être retenues, si l'on pense que nos malades sont alcooliques, avec des muqueuses digestives en mauvais état. Les troubles d'absorption sont une trop grande cause d'erreur.

Quant aux méthodes dites indirectes, on peut leur objecter, par exemple, qu'elles n'ont rien de spécifiques : en effet, l'amylasémie correspond à l'amylase pancréatique additionnée de l'amylase parotidienne; la lipasémie correspond aux diverses lipases hépatique, leucocytaire, pancréatique. D'où la nécessité d'éliminer les deux premières par l'atoxyl ou la quinine. Et si le dosage de la lipase sérique a quelque valeur dans les pancréatites aiguës (élévation dans 99 % des cas), il en a beaucoup moins dans les pancréatites chroniques où elle est rarement touchée (Nothman).

Le dosage de la trypsine dans les selles ne peut s'effectuer que chez l'enfant (la trypsine de l'adulte n'arrive pas jusqu'au rectum, elle est absorbée avant, Buffet) et il faut aussi penser qu'à la trypsine pancréatique s'ajoute celle de la flore intestinale.

Aussi avons-nous préféré, comme de nombreux auteurs (Bargy, Chiray, Comfort, Dreiling et Hollander, Herfort, Mc Clure, Sjöberg, Agren et Lagerlof) les méthodes directes : dosage des enzymes dans le suc duodéno-pancréatique.

2° Les méthodes directes :

Pour doser les pouvoirs enzymatiques d'un suc, il faut l'obtenir le plus pur possbile.

Procédé de récolte du suc pancréatique. — On fait avaler à jeun, une sonde d'Einhorn, le sujet étant en décubitus latéral droit. On s'assure de l'emplacement de l'olive en radioscopie. Une fois la sonde en place, ce qui demande un temps variant d'une demi-heure à quatre heures, il convient de vider la vésicule biliaire. Ensuite, on excite la sécrétion du pancréas. McClure provoque l'excitation pancréatique par l'injection intra-duodénale de 25 à 30 cc de solution à 2 ou 3 ‰ d'acide chlorhydrique. Mais la réaction est inconstante et les autres glandes digestives sont excitées.

L'injection dans la sonde de sulfate de magnésie (McClure, Hirschberg), de lait (Chiray et Lebon) semblent peu efficaces; l'éther intra-duodénal (1 à 4 cc suivant la méthode de Katsch) donne une réponse dans les quinze minutes.

Nous avons recueilli le suc pancréatique de nos cirrhotiques suivant la technique de Bolgert-Chiray :

Après une épreuve de Metzer-Lyon (injection dans la sonde de 20 cc de sulfate de magnésie à 33 %), on aspire les trois biles; après la réponse vésiculaire totale, on injecte dans les veines du malade 80 unités de sécrétine purifiée (nous avons utilisé la sécrétine Simbio).

Puis, on prélève le suc obtenu toutes les cinq minutes, pendant trente minutes.

Il est à remarquer que chez certains de nos malades les tubages ont été très difficiles: soit que le passage pylorique ait été impossible malgré l'utilisation d'un mandrin et de novocaïne intra-gastrique; soit que le malade supporte mal le tubage (vomissements, vertiges, sueurs); soit, encore, que la position de l'olive de la sonde ne soit pas contrôlable derrière une ascite trop importante.

Plusieurs fois nous avons observé après l'épreuve à la sécrétine des états de choc. Ils sont probablement provoqués par l'injection de sécrétine intra-veineuse (protéine étrangère). Ils ont été réparés par les tonicardiaques et le phénergan.

Dosage des enzymes :

Si pour la lipase et la trypsine les techniques bien que nombreuses sont à peu près convenables quant à leur pratique par rapport à leurs résultats, nous nous sommes heurtés pour l'amylase à des difficultés sans nombre. En effet, pour cet enzyme les méthodes faciles dans leur pratique sont trop peu rigoureuses pour avoir une valeur scientifique, et les méthodes scientifiques sont extrêmement compliquées.

A) **Dosage de la lipase :**

Carnot et Mauban proposent son dosage par l'action du suc pancréatique en dilution progressive sur un milieu gélose-graisse; Einhorn base sa méthode néphélométrique sur l'éclaircissement plus ou moins rapide d'huile colloïdale digérée par le suc étudié. L'emploi de tubes de Mett (on fait digérer par le suc pancréatique un tube d'huile d'olive; le pouvoir lipasique est évalué par la longueur de tube digéré) est trop peu rigoureuse pour être retenue.

Parmi les méthodes volumétriques, il faut en retenir quatre :

1° La méthode de Delcourt et Delcourt qui utilisent le bétanaphtyl-laurate.

2° La méthode de Douste-Blazy et Montastruc utilisant la transformation de la monobutyrine en glycérine et acide butyrique (dosage faisant intervenir la diminution de la tension superficielle d'une solution tamponnée de monobutyrine). L'activité lipasique s'évalue en fonction de la différence du nombre de gouttes contenues dans 5 cc de solution avant et après digestion.

3° Les Américains utilisent la méthode de Wilstätter : digestion de 2,6 cc d'huile d'olive additionnée de 10 cc d'eau distillée par 1 cc de suc duodénal en présence d'une solution tampon composée de :

50 % ammoniaque,

50 % chlorure d'ammonium,

0,5 cc de solution à 2 % de chlorure de calcium,

0,5 cc d'une solution fraîche à 3 % d'albumine d'œuf.

On titre après une digestion d'une heure à l'étuve à 37° par la potasse N/10. L'unité correspond à la quantité détruisant 24 % de 2,5 g d'huile d'olive.

4° **Nous avons utilisé la méthode de Bondi-Chiray-Lebon** (saponification de l'huile d'olive par la lipase et titrage des acides gras libérés).

On place à l'étuve à 37° un Erlenmeyer contenant 10 cc d'huile d'olive et 2 cc de suc pancréatique émulsionnés après agitation. Après une heure de digestion on ajoute 60 cc d'alcool à 95° et une à deux gouttes de phénol-phtaléine. On titre alors les acides gras formés par la soude N/10. Le pouvoir lipasique est chiffré par le nombre de cc de soude versés pour obtenir une coloration rose, persistant après une agitation énergique et sans mousse.

(Cette méthode nécessite un dosage préalable des acides aminés contenus dans l'huile d'olive avant digestion; d'après Bondi et Chiray les chiffres moyens seraient compris entre 50 et 60).

B) **Dosage de la trypsine :**

Les méthodes de Carnot et Mauban (digestion de milieu gélose-gélatine), de Mendelbaum, de Roux et Savignac (digestion de milieu gélose-lait), de Libert (gélose-caséine), l'emploi des tubes de Mett (gélose-hémoglobine) ne semblent pas plus valables pour faire une comparaison biologique et histochimique que les techniques colorimétriques ou physiques parmi lesquelles les plus utilisées sont :

1° Coloration des noyaux phénoliques résultant de la digestion du lait de Labbe, Goiffon et Nepveux.

2° Dosage colorimétrique de la tyrosine libérée par action du suc sur la peptone (Montastruc).

3° Dosage viscosimétrique de Andersen et Schwachman.

4° Méthode de Ferni-Andersen : solidification à 4° pendant vingt-quatre heures de la gélatine non digérée par action du suc en dilutions croissantes dans du bicarbonate de soude.

Nous avons préféré utiliser **la méthode de Gaultier-Roche et Baratte,** basée sur le titrage des acides aminés libérés après blocage de la fonction aminé par le formol : à 50 cc d'une solution à 5 % de gélatine on ajoute 1 cc de suc duodénal et une à deux gouttes de phénol-phtaléine. Après une digestion d'une heure à l'étuve à 37°, on dose dans 20 cc du produit de digestion, les acides : soit N cc de soude N/10 pour obtenir la coloration rose.

On ajoute encore 10 cc de formol à 40 % (préparé à parties égales d'alcool à 90°) qui fait disparaître la coloration. Soit N' le nombre de cc de soude décinormale nécessaires à l'obtention une nouvelle fois de la coloration : N + N' exprime le pouvoir trypsique du suc analysé.

Il convient de neutraliser la gélatine par la soude avant la digestion. Les chiffres normaux sont pour Chlray supérieurs à 10, pour Gaultier inférieurs à 20.

C) **Dosage de l'amylase :**

A ce propos, nous avons examiné le problème du titrage des enzymes avec beaucoup plus d'intérêt. Ces titrages n'ont pas encore fait l'objet de standardisation en raison de l'incertitude du degré de pureté atteint au cours des diverses techniques d'obtention. Les méthodes principales du dosage de l'amylase décrites par divers auteurs présentent des difficultés techniques et sont d'interprétation difficile.

1° La méthode de Cadwell et Hildebrand basée sur la précipitation par l'éthanol d'un substrat d'amidon avant et après digestion par le suc pancréatique, présente la difficulté majeure d'être un dosage pondéral; et il est très délicat de débarrasser le précipité d'amidon non digéré de l'éthanol ayant servi à l'obtention du précipité.

2° Myrback et Gjorling, reprenant le principe de Davison, utilisent le changement de viscosité de gels d'amidon avant et

après digestion par l'amylase. Leur méthode nécessite un appareillage viscosimétrique complexe, et elle néglige les phénomènes de synérèse des gels amylacés qui varient du simple au centuple selon la qualité des amidons utilisés (il faudrait faire un étalonnage avec des amidons connus).

3° La méthode de Wohlgemuth utilisant les modifications de coloration de l'iode additionné à des sucs pancréatiques en concentration décroissante après digestion d'une même quantité d'amidon, est à retenir pour des examens de clinique courante. Mais elle est insuffisante pour des appréciations scientifiques; en effet, si par exemple un suc digère l'amidon à la dilution de 1/2.000 (soit 2.000 u Wohlgemuth), il n'a pas un pouvoir amylasique moitié de celui qui correspond à 4.000 u; entre deux dilutions, il manque une échelle des valeurs.

Cependant nous avons retenu cette méthode comme base de référence à une méthode originale qui nous avons utilisée.

Basée sur les diverses colorations données par l'amidon et ses produits d'hydrolyse sur l'anion I, avec fixation par les dilutions du virage au terme achrodextrine, elle se pratique de la manière suivante :

Dans dix éprouvettes, mettre 1 cc de solution tampon à pH 6,81 (à base de phosphate monopotassique 9,078 ‰ et de phosphate disodique 11,876 ‰). Dans le premier tube, ajouter 1 cc de suc à analyser; prendre 1 cc du mélange du premier tube et le porter dans le tube n° 2, et ainsi de suite. Ajouter dans chaque tube 2 cc de solution d'amidon à 1 ‰. On porte au calorimètre pendant trente minutes et on refroidit à l'eau froide; on ajoute alors dans chaque tube trois gouttes de solution d'iode à N/50.

On obtient dans les tubes où l'amidon est digéré une coloration allant du brun-clair au brun-rouge. Le premier tube où la coloration est bleue indique la dilution qui renferme

suffisamment de diastase pour être active : ce chiffre de dilution correspond au pouvoir amylasique en u. Wohlgemuth.

4° Pour pallier l'insuffisance de ces méthodes nous leur avons préféré celles basées sur la réduction du cuivre par les sucres formés lors de la réaction amylase-amidon.

- On peut utiliser la méthode spectrophotométrique de Somogyi et Myers. Elle nécessite un filtrage et elle est surtout valable pour l'amylasémie.

Nous nous sommes rangés à l'avis de Bamann et Myrback qui conseillent la méthode de Pringshein. Cette méthode, modifiée par M. R. Babin, qui nous l'a confiée, utilise la digestion d'un substrat initial compte tenu de l'activation de l'enzyme par l'ion Cl. Le dosage des sucres réducteurs se fait soit par la méthode cuprométrique de Gabriel Bertrand en exprimant les résultats en maltose anhydre (Codex Français 1949), soit par le titrage des sucres par l'iode en milieu alcalin (Willstatter et Schudel), soit par la colorimétrie (réaction dinitro-salicylique de Summer).

La méthode de Pringshein-Babin consiste à préparer le mélange suivant :

a) Substrat initial :

Amidon soluble R.A.L. : 2 g

Chlorure de Na R.P. : 2 g

Eau distillée Q.S. : 100 cc.

On porte au thermostat à 80° pendant quinze minutes en agitant continuellement.

b) Tampon : Pour normaliser nos résultats, nous avons retenu un tampon au phosphate monopotassique et disodique dans les proportions de 9,078 et 11,876 ‰. On prépare alors dans du matériel stérilisé :

Substrat d'amidon : 50

Tampon : 20.

Suc à analyser : 0,25 cc.

On agite et on porte au thermostat à 37° pendant quinze minutes; au bout de ce temps, on arrête l'action diastasique par l'addition de 20 cc de soude N/10.

On titre alors le sucre obtenu par la méthode de Causse-Bonnans : dans 10 cc de liqueur de Bonnans portés à l'ébullition on verse à la burette l'hydrolysat d'amidon jusqu'au virage feuille morte.

Soit N cc versés.

Le pouvoir amylasique est alors exprimé en mmg de maltose anhydre obtenu par cc de produit étudié par action de l'amylase sur un excés de substrat d'amidon soluble.

Soit pour un temps de 2 mn 30 s, le facteur de correction de Bonnans étant de 0,80 (se reporter aux tables rectificatrices de Maillard-Carrez et Boissière), le titre du Bonnans est de 50 (titre du Feyling) que multiplie 0,80 = 40 mmg en glucose pour 25 cc de solution de Bonnans. Pour les 10 cc de Bonnans employés le titre est donc de 16 mmg de glucose. Comme le facteur de correspondance entre glucose et maltose est de 1,78, le titre en maltose anhydre est de 16 × 1,78 : ceci pour N cc d'hydrolysat versés et pour 90 cc de solution dans lesquels figuraient 0,25 cc de suc. Le titre en maltose, pour 1 cc de suc étudié est donc de :

$$\frac{16 \times 1{,}78 \times 4 \times 90}{N} = \frac{10.260 \text{ mmg de maltose.}}{N}$$

Que doit-on penser de cette méthode ?

Tout d'abord, elle est d'une grande reproductivité : En effet, il est important de reproduire le même substrat de

départ pour pouvoir interpréter les résultats; c'est la raison pour laquelle nous partons non pas de l'amidon de pomme de terre correspondant à de l'amidon desséché à 10° mais d'amidon soluble R.A.L.

Nous avons choisi le temps de 2 mn 30 s pour effectuer le virage du Bonnans car il est le plus constamment fidèle dans la reproduction des dosages .

Nous avons pratiqué des dosages amylasiques aussi bien chez des malades que chez des hommes sains, aussi bien pancréatiques que parotidiens. Sur plus de cent dosages, nous avons pu constater la fidélité de la méthode. L'approximation dans des dosages répétés d'un même suc par un même substrat a toujours été inférieure à 0,1 N cc, soit environ 10 mmg de maltose.

Pancréas endocrine :

Nous avons retenu essentiellement les trois explorations suivantes :

La glycémie de base.

La recherche des traces de sucre dans les urines.

L'épreuve d'hyperglycémie provoquée : évaluation de la glycémie, toutes les trente minutes, pendant quatre heures, après absorption à jeun de 50 g de glucose pur et anhydre.

Dans nos résultats, nous exprimerons par D, la durée de la réaction hyperglycémique; par Mx l'élévation maxima de la glycémie au-dessus du taux initial; par S, la surface du triangle d'hyperglycémie calculée suivant le rapport de Labbé et Nepveux :

$$S = \frac{D \times Mx}{2}$$

S a pour valeur normale : 0, 20 à 0,40.

II. — ETUDE HISTOLOGIQUE.

a) Prélèvement.

C'est une question importante de la technique histologique qu'il convient de bien préciser. En effet, nous avons a faire à une glande à polarité interne et externe qui prend rapidement une structure cadavérique. Il faut donc :

Faire une nécropsie précoce; les pièces prélevées après les deux heures qui suivent le décès sont inutilisables.

Faire une fixation soigneuse avec le liquide de Helly.

b) Les colorations.

1° **Pancréas externe.** — Il ne convient pas de lui appliquer des techniques spéciales. Pour l'architecture générale, nos coupes ont été colorées par la technique de l'hémalun-érythrosine-safran et par celle du trichrome de Masson.

L'aspect fonctionnel a été étudié par le bleu de toluidine, pour l'ergastoplasme, par l'acide périodique et le réactif de Schiff suivant la méthode de McManus pour les grains de sécrétion.

2° **Pancréas interne.** — Il est nécessaire pour mettre en évidence les affinités tinctoriales des cellules des îlots de Langerhans d'utiliser des méthodes spéciales. Nos coupes ont été colorées par l'azocarmin suivant la technique de Heindenhain-Azan, modifiée par M. Geyer.

c) Il convient de noter que le pourcentage des cellules A a été établi sur une numération de deux mille cellules insulaires pour chaque pancréas.

On trouve dans le pancréas normal de l'adulte une moyenne de 20 % de cellules A (Gomori donne les chiffres suivants :

cellules A de 2 à 38 %, cellules B de 60 à 90 %, cellules D de 2 à 8 % ; pour Ferner il y a 20 % de A pour 80 % de B, tandis que Hess les évalue dans les proportions de 10 % de A pour 90 % de B).

d) Notons aussi que les cellules A insulaires et extra-insulaires se teintent de façon diffuse en violet assez net au McMannus, contrairement aux cellules B qui restent claires.

B) LES RÉSULTATS

Nos résultats seront exprimés de la manière suivante :

Etude clinique.

- Analyse du pouvoir amylasique salivaire. Cette étude est liée à l'étude des ferments pancréatiques et elle fait suite aux travaux précédents de MM. Bonnin, Moretti et Geyer sur les grosses parotides des cirrhotiques.

Elle est effectuée pour deux échantillons de salive prélevée après injection sous-cutanée de pilocarpine. Trois dosages d'amylase ont été pratiqués pour chaque échantillon : les chiffres donnés expriment alors le chiffre de burette; le calcul en milligramme de maltose n'est donné que pour le pouvoir amylasique moyen. Celui-ci est, d'autre part ,comparé au résultat du dosage par la méthode de Wohlgemuth.

Analyse du suc pancréatique : Quantité totale du suc récolté; puis, dans chacun des six tubes, il a été effectué un ou plusieurs dosages de chaque pouvoir diastasique (les chiffres exprimés pour l'amylase relèvent de la remarque faite précédemment pour l'amylase parotidienne).

Epreuve d'hyperglycémie provoquée.

Etude histologique du foie (ponction biopsie et nécropsie) et du pancréas.

1° ETUDES DES TEMOINS.

a) **L'amylase salivaire** a été dosée chez dix sujets sains et à jeun :

J. L., homme, 35 ans : 1.364 mmg maltose, 2.048 u Wohlg.
Y. J., femme, 54 ans : 1.451 mmg maltose, 4.096 u Wohlg.
M. D., homme, 25 ans : 1.364 mmg maltose, 2.048 u Wohlg.
C. G., homme, 14 ans : 1.364 mmg maltose, 2.048 u Wohlg.
M. G., homme, 16 ans : 1.221 mmg maltose, 2.048 u Wohlg.
O. V., femme, 24 ans : 1.250 mmg maltose, 4.096 u Wohlg.
M. G. femme, 64 ans : 520 mmg maltose, 512 u Wohlg.
A. S., femme, 74 ans : 1.350 mmg maltose, 2.048 u Wohlg.
G. G., homme, 51 ans : 1.266 mmg maltose, 2.048 u Wohlg.
A. B., homme, 47 ans : 1.315 mmg maltose, 2.048 u Wohlg.

Si on fait abstraction du cas où les résultats sont trop discordants pour être retenus, la moyenne est environ de 1.330 mmg de maltose, avec des variations physiologiques de 8 à 10 %.

Exprimé en unités Wohlgemuth, le pouvoir amylasique normal est compris entre 2.048 et 4.096.

b) **Le suc pancréatique** a été examiné chez six sujets normaux. Cette exploration a donné les résultats suivants :

G. H., homme, 45 ans : trypsine 10,5, lipase 62, amylase 807 mmg.

Y. G., femme, 54 ans : trypsine 11, lipase 54, amylase 767 mmg.

G. G., homme, 51 ans : trypsine 9, lipase 45, amylase 804 mmg.

A. B., homme, 47 ans : trypsine 10,2, lipase 59, amylase 810 mmg.

O. V., femme, 24 ans : trypsine 8,4, lipase 74, amylase 754 mmg.

M. G., homme, 16 ans : trypsine 9,2, lipase 66, amylase 778 mmg.

Le pouvoir trypsique est donc compris entre 8,4 et 10,5 pour un sujet sain. Chiray et Gaultier donnent des chiffres normaux entre 10 et 20.

Le pouvoir lipasique normal, compris pour Bondi et Chiray entre 50 et 60, est, pour nos témoins, au minimum de 45 et au maximum de 74.

Le pouvoir amylasique évalué par la méthode de M. Babin est compris entre 754 et 807. La comparaison, par la méthode de Wohlgemuth, donne, pour les sujets précédents : 1.024, 512, 1.024, 1.024, 2.048, 512.

Nous n'avons pas attaché une grande importance au volume du suc récolté comme le préconise Bolgert. Cet auteur établit, en fonction du volume et des pouvoirs diastasiques, un tableau-diagnostic pratique.

3° ETUDE DES CIRRHOTIQUES OBSERVES

Nous n'avons retenu pour notre travail que les observations dignes d'avoir un intérêt pour le problème envisagé. Si certaines sont incomplètes, soit du point de vue biologique, soit du point de vue microscopique, c'est que nous nous sommes heurtés à des difficultés sans nombre : malade ayant quitté l'hôpital avant l'évolution complète de la maladie, autopsie tardive

(plus de deux heures après le décès), tubage duodéno-pancréatique impossible.

Dans les observations que nous citons, c'est intentionnellement que nous serons bref sur l'exposé clinique pour donner une plus grande place à l'étude biologique et microscopique; en effet, les signes cliniques que l'on a tendance à attribuer à l'insuffisance pancréatique ne sont nullement spécifiques; il est difficile de faire la part de ce qui revient au foie plutôt qu'au pancréas.

OBSERVATION N° 1.

Syndrome ictéro-ascitique, avec fièvre, manifestations nerveuses. Tuberculose pulmonaire concomitante. Mort au dix-huitième jour avec des signes de coma hépatique. Cirrhose annulaire avec stéatose. Chute des ferments pancréatiques. Pycnose et atrophie des cellules acineuses.

Gustave G..., 62 ans : Diarrhée avec ténesme et pesanteur de l'hypochondre droit. Douleurs vives sous-costales. Température à 38°, pouls à 110; les urines sont rares et foncées; l'anorexie est totale, amaigrissement de 10 kilos.

A l'examen : Ictère conjonctival et cutané; atrepsie considérable; langue saburrale, ventre en besace avec circulation collatérale; signes d'ascite libre, pas de rate; le foie déborde d'un travers de main.

Signes cliniques et radiologiques de tuberculose pulmonaire. Signes nerveux d'imprégnaton éthylique.

La maladie évolue vers la cachexie et le coma hépatique. Mort au dix-huitième jour.

Au point de vue biologique, on possède les résultats suivants : prothrombine 50 %, thymol 20°, floculation +, Hanger + +, Kunkel 90°.

Amylase salivaire :

Echantillon 1 : 6,1, 6,3, 6,2. Moyenne : 6,2.

Echantillon 2 : 6,7, 6,8, 6,6. Moyenne : 6,7.

Moyenne totale : 6,45, soit 1.590 mmg de maltose, et par la méthode de Wohlguemuth : 4.100 u.

Epreuve de la sécrétine :

Quantité de suc : 68 cc.

Tube 1 : 16 cc. Lipase 15, trypsine 6, amylase 10.

Tube 2 : 16 cc. Lipase 11,5, trypsine 6, amylase 16.

Tube 3 : 4 cc. Lipase 11, trypsine 4, amylase 21.

Tube 4 : 17 cc. Lipase 19, trypsine 6, amylase 13.

Tube 5 : 6 cc. Lipase 17, trypsine 6,5, amylase 10.

Tube 6 : 9 cc. Lipase 15,5, trypsine 5,5, amylase 10,2.

Pouvoir lipasique moyen : 14,83.

Pouvoir trysique moyen : 5,66.

Pouvoir amylasique moyen : 13,36 soit 767 mmg de maltose, 500 u Wohlguemuth.

Anatomie pathologique :

A l'autopsie, le foie est très petit, pâle, dur, il y a quatre litres de liquide jaune dans le péritoine. Le pancréas est de volume normal, il pèse 110 g.

1° *Foie :*

Sclérose annulaire à petites mailles, avec réticulose fibrillaire; stéatose modérée, néoformation biliaire (++) et infiltrats leucocytaires (+).

2° *Pancréas .*

Le tissu interstitiel présente un léger œdème, sans sclérose inter-lobulaire, quelques infiltrats lymphocytaires et plasmocytaires. L'adipose est faible, la sclérose faible ou modérée. Pas de lésion vasculaire.

Dans le tissu acineux on trouve, outre un léger œdème, une vacuolisation fréquente des cellules avec de larges plaques de pycnose et d'atrophie cellulaire. La substance basophile est riche par endroits seulement; ailleurs elle est absente.

On trouve quelques ectasies des tubes excréteurs intra-lobulaires et des rétrécissements des tubes inter-lobulaires; quelques néoformations adénomateuses de ces derniers.

L'examen des îlots de Langerhans montre des cellules petites, à noyau condensé; aspect cadavérique; leur nombre est normal.

OBSERVATION N° 2.

Syndrome ascitique et œdémateux, évoluant vers le coma hépatique en six mois. Sclérose annulaire hépatique. Chute globale des ferments pancréatiques; pycnose et atrophie des cellules acineuses, polynésie.

M. Jules G..., 69 ans : Ascite apparue après ballonnement, avec anorexie amaigrissement. Ethylisme avoué à trois litres de vin rouge.

A l'examen : Subictère des conjonctives, pituites matinales, œdème malléolaire. Langue sèche, trémulante. Ascite énorme avec circulation collatérale. Signes nerveux d'imprégnation éthylique.

L'évolution se fait vers la cachexie avec température ascite de plus en plus abondante. Exitus en coma hépatique avec agitation.

Les signes biologiques : prothrombine à 80 %, thymol test 15°, floculation ++, Hanger ++, Kunkel 43°, cholestérol total 1,4 (E/T = 0,62). L'électrophorèse donne : protides totaux 67,8 (A/G = 0,47).

Amylase salivaire :

Echantillon 1 : 6,5, 6,4, 6,4. Moyenne : 6,43.

Echantillon 2 : 6, 6,1, 6,2. Moyenne : 6,1.

Moyenne totale : 6,3, soit 1.630 mmg de maltose.

Par la méthode de Wohlgemuth : 2.000 u.

Epreuve à la sécrétine :

Quantité de suc : 99 cc.

Tube 1 : 16 cc. Lipase, 7; trypsine, 5.

Tube 2 : 15 cc. Lipase, 10; trysine, 4,5.

Tube 3 : 14 cc. Lipase, 4; trypsine, 4; amylase, 31.

Tube 4 : 23 cc. Lipase, 7; trypsine, 3,5; amylase, 37.

Tube 5 : 15 cc.

Tube 6 : 15 cc. Lipase, 12; trypsine, 4.

Pouvoir lipasique moyen : 8.

Pouvoir trypsique moyen : 4,2.

Pouvoir amylasique moyen : 34 soit 301 mmg de maltose ou 250 u Wohlgemuth.

Hyperglycémie provoquée :

Glycémie de base : 1,15 g. Une demi-heure après absorption du glucose : 2,10 g; une heure après : 1,75 g; une heure et demie après : 1,55 g. Au bout de deux heures : 1,15 g; deux heures et demie : 1,15 g.

D : deux heures.

Mx : 0,90.

S : 0,90.

Il n'y a pas de glycosurie.

Anatomie pathologique :

A l'autopsie : cirrhose hypertrophique.

1° *Foie :*

Sclérose annulaire épaisse avec néo-lobules. Stéatose faible. Néoformation de canalicules biliaires (++). Infiltrat leucocytaire (++++). On note les mêmes images à la ponction biopsie.

2° *Pancréas :*

Légère condensation fibreuse surtout autour des canaux excréteurs.

Dans les acini, assez nombreuses plages de dégénérescence pycnotique et atrophique des cellules acineuses avec hyperplasie des cellules centro-acineuses.

Diminution de l'ergastoplasme et des grains de sécrétion. Prolifération papillomateuse de l'épithélium des conduits.

Anisonésie et polynésie. Formule cytologique variable : quelquefois 50 % de cellules A. En moyenne, plus de de 30 %. Pas d'hyperplasie extra-insulaire.

OBSERVATION N° 3.

Précirrhose avec ictère, signes digestifs, signes nerveux d'imprégnation éthylique avec forte modification des protides sanguins et des tests hépatiques. Guérison au bout de trois mois. Diminution des ferments pancréatiques. Image de stéatose hépatique à la biopsie.

M. Jean M..., 46 ans, alerté par l'apparition d'un ictère des muqueuses et des téguments avec urines foncées, douleurs hépatiques, épitaxis, diarrhée et vomissements.

Antécédents éthyliques : Un litre et demi de vin rouge et deux litres de bière.

A l'examen : langue saburrale, foie très volumineux, douloureux, rate percutable. Signes nerveux d'imprégnation.

Examens de laboratoire : Cholestérol : 1,5, puis 1,7; prothrombine : 40, puis 60 et 55. Thymol : 150 et 100; floculation +++; Hanger +++ +, Kunkel : 200 puis 150.

Electrophorèse : Protides totaux : 82, puis 76,5 et 78.

Rapport successivement : 0,68, 1,01, 0,87. Il y a une chute des albumines avec une augmentation des γ- globulines, puis des α- et des β- globulines.

Amylase salivaire :

Echantillon 1 : 12,2, 12, 12,1. Moyenne : 12,1.

Echantillon 2 : 10, 10, 10,1. Moyenne : 10,03.

Moyenne totale : 11,06 soit 930 mmg de maltose ou 1.000 u.W.

Epreuve à la sécrétine :

Quantité de suc : 93,3 cc.

Tube 1 : Lipase, 5,5; trysine, 9,5.

Tube 2 : 21 cc. Lipase, 10,3; trypsine, 11,5; amylase, 18.

Tube 3 : 11 cc.

Tube 4 : 12,5 cc. Lipase, 5; trypsine, 8,5; amylase, 11.

Tube 5 : 15,5 cc. Lipase, 5; trypsine, 10,2; amylase, 19.

Tube 6 : 11 cc. Lipase, 4,7; trypsine, 7,2; amylase, 20.

Pouvoir lipasique moyen : 6,08.

Pouvoir trypsique moyen : 9,58.

Pouvoir amylasique moyen : 17, soit 603 mmg de maltose ou 250 u.W.

Ponction biopsique du foie :

Parenchymes à travées disloquées, cellules altérées (clarifiées). Stéatose. Quelques éléments inflammatoires.

OBSERVATION N° 4.

Syndrome cachectique, ascitique et œdémateux, avec gros foie et aréflexie tendineuse. Sclérose annulaire hépatique. Chute des ferments pancréatiques. Image d'hypofonctionnement du tissu exocrine. Polynésie et anisonésie.

M. Joseph M..., 60 ans : anorexie, vomissements bilieux, alternative de diarrhée et constipation; douleur hépatique. Amaigrissement de 10 kilos. Œdèmes croissants des jambes. Trois litres de vin par jour.

A l'examen : Varicosités du visage, subictère conjonctival, langue saburrale. Signes d'ascite libre avec circulation collatérale. Foie énorme. Œdèmes importants des jambes et des lombes. Signes nerveux d'éthylisme.

Evolution en deux mois vers la cachexie. Hématémèse terminale.

Amylase salivaire :

1.549 mmg de maltose ou 4.100 u.W.

Epreuve à la sécrétine :

Tubage difficile qui ramène des filets de sang. On retire seulement 4 cc de liquide.

Pouvoir lipasique : 10,25.

Pouvoir trypsique : 6.

Pouvoir amylasique : 250 mmg de maltose, 250 u Wohlgemuth.

Hyperglycémie provoquée :

La glycémie de base est de 0,90 g. Une demi-heure après l'absorption : 1,20 g; Une heure après : 1,45 g; une heure et demie après : 1,40 g; au bout de deux heures : 1,35 g; de deux heures et demie : 1,30 g; de trois heures : 1,15 g; de quatre heures : 1 g.

D : 4; Mx : 0,55; S : 1,1.

Anatomie pathologique :

1° *Foie :*

Il présente une sclérose à petites mailles. Stéatose à vésicules isolées. Néoformation biliaire (++) infiltrats leucocytaires (++).

2° *Pancréas :*

Poids: 120 g.

Sclérose interlobulaire modérée. Manchon fibreux autour des canaux excréteurs.

Hyperplasie des cellules centro-acineuses associée à une dégénérescence atrophique et pycnotique des cellules acineuses. Dégranulation totale. Quelques ectasies des canaux.

Polynésie avec anisonésie (prédominance des petits îlots).

Examens de laboratoire : petite albuminurie sans glucosurie. Protites totaux : 68,4; A/G : 0,81. Liquide d'ascite avec 7,5 g d'albumine, 25 % de polynucléaires. Anémie à 3.000.000.

OBSERVATION N° 5.

Syndrome œdémateux avec oligurie. Ascite et signes nerveux d'éthylisme. Evolution en un semestre vers la cachexie et l'inondation hydrique. Sclérose annulaire. Chute des ferments pancréatiques. Pas de lésions des cellules acineuses. Polynésie, hyperplasie des cellules A.

M. Maurice L..., 62 ans. Augmentation progressive d'œdèmes des jambes, puis des lombes. Anorexie totale. Impuissance sexuelle. Oligurie à urines foncées. Trois litres de vin par jour.

Examen : signes d'ascite libre; foie débordant d'une main. Rate percutable. Douleur à la pression des masses musculaires. Evolution fatale, après une amélioration de deux mois par les diurétiques.

Laboratoire : Cholestérol : 1,5; E/T : 0,6. Petite albuminurie sans glucosurie. Protides totaux : 71; A/G : 0,7.

Thymol : 15°, floculation : 0; Hanger : ++; Kunkel : 0,7.

Amylase salivaire :

1424 mmg de Maltose, 2.000 u.W.

Epreuve à la sécrétine :

Quantité totale : 60 cc.

Tube 1 : 4 cc.

Tube 2 : 10 cc. Lipase, 42; trypsine, 8; amylase, 16.

Tube 3 : 26 cc. Lipase, 21; trypsine, 5; amylase, 43.

Tube 4 : 155 cc. Lipase, 13; trypsine, 4; amylase, 51.

Tube 5 : 5 cc. Lipase, 54; trypsine, 8; amylase au-dessus de 60.

Pouvoir lipasique moyen : 32,5.

Pouvoir trypsique moyen : 6.25.

Pouvoir amylasique moyen : 42,5 soit 241 mmg de maltose 250 u.W.

Hyperglycémie provoquée :

Glycémie de base : 1 g; demi-heure après : 1,05; une heure : 1,10 puis une heure et demie : 1,30; deux heures : 1,10; trois heures : 1.10 quatre heures, 1 g.

D : 4; Mx : 0,20; S : 0,40.

Anatomie pathologique :

1° *Foie :*

Sclérose annulaire à mailles serrées et néolobules de petites tailles. Stéatose faible. Néoformation biliaire (+++). Infiltrats inflammatoires (+++).

2° *Pancréas :*

Epais manchon fibreux autour des vaisseaux et des canaux. Structure du tissu exocrine conservée. Ergastoplasme assez riche. Ectasie avec stase et desquamation épithéliale des canaux excréteurs.

Polynésie avec anisonésie; prédominance des îlots du type compacts et intermédiaires. Anisocaryose des cellules B. Cellules A : 26 % dans les îlots. Hyperplasie faible ou modérée des cellules A extrainsulaires.

OBSERVATION N° 6.

Syndrome ictéro-ascitique, avec œdèmes, hématémèses, oligurie. Sclérose insulaire avec stéatose sévère. Chute des enzymes pancréatiques. Acini hypotrophiques. Diminution des grains de

sécrétion. Anisonésie avec îlots du type méandre. Bourgeons de cellules A extrainsulaires.

Mme Louise M..., 41 ans. Trois litres de vin par jour. Asthénie, anorexie; ictère pâle, à rechutes, de plus en plus foncé. Amaigrissement de 10 kilos.

Examen : œdèmes des membres inférieurs, signes d'ascite: le foie dépasse de 12 cm; flèche : 25 cm. Rate percutable. Signes nerveux d'imprégnation.

L'évolution vers l'ictère grave (fièvre, coma, hématémèses) se produit en un mois.

Laboratoire : albumine, urobiline et pigments dans les urines.

Cholestérol : 1,5. Protides totaux : 72. A/G : 0,80.

Thymol : 25°; floculation : ++.

Amylase salivaire :

2052 mmg de maltose; 8.200 u.W.

Epreuve à la sécrétine :

Quantité de suc : 16,5 cc.

Pouvoir lipasique : 32, 29, 37. Moyenne : 37.

Pouvoir trypsique : 4, 3,5. Moyenne : 3,75.

Pouvoir amylasique 41, 60. Moyenne : 50,5 soit 205 mmg. de maltose ou 250 u.W.

Hyperglycémie provoquée :

Glycémie de base : 0,80.

Demi-heure après la prise du glucose : 0,80; une heure après : 1 g; une heure et demie : 1,15; deux heures : 1,15; deux heures et demie : 1; trois heures : 1; quatre heures : 0,90.

D : 4; Mx : 0,35; S : 0,70.

Anatomie pathologique :

1° *Foie :*

Sclérose insulaire portale, travées fibreuses interlobulaires. Stéatose sévère, généralisée à grosses vésicules. Néoformation biliaire (++++), infiltration leucocytaire (++++).

2° *Pancréas :*

Œdème intra et extra lobulaire. Collagénisation fibrillaire de la charpente réticulée.

Structure acineuse lâche, par œdème. Acini souvent hypotrophiques, dilatations acineuses fréquentes. Ergastoplasme de richesse variable avec les acini. Teneur inconstante des grains de sécrétion, diminués de 60 %.

Anisonésie, tendance aux grands îlots du type méandre. Légère anisocaryose des cellules B, sans ballonnisation. Cellules A insulaires : 25 %. Bourgeonnement de cellules A extra-insulaires.

OBSERVATION N° 7.

Hématémèse révélatrice d'une hypertension portale. Récidive après deux ans, avec delirium tremens. Apparition d'un syndrome ascitique et œdémateux. Chute des enzymes pancréatiques.

M. Jean M..., 61 ans. Ethylisme non avoué mais probable. Hématémèses successives de un demi-litre de sang noir puis rouge.

Examen : très gros foie (30 cm de flèche); rate percutable. Signes d'ascite très abondante avec circulation collatérale. Œdèmes des membres inférieurs. Subictère des conjonctives.

Laboratoire : le thymol-test est successivement de 40, 30, 15: la floculation de +++, ++, 0; le test de Hanger de 0, +++, +++; celui de Kunkel : 80. Le cholestérol est à 1,1; la prothrombine à 70 %. L'électrophorèse donne 78, puis 68,5 et 72,5 pour les protides totaux et les rapports A/G : 0,8, 0,67, 0,67.

Amylase salivaire :

1.681 mg de maltose; 8.200 u W.

Epreuve à la sécrétine :

Tube 1 : Lipase, 30; trypsine, 6,5; amylase, 10,9.

Tube 2 : Lipase, 20; trypsine, 6; amylase, 11,4.

Tube 3 : Lipase, 10,3; trypsine, 6,3; amylase, 21.

Tube 4 : Lipase, 16; trypsine, 6,5; amylase, 16.

Pouvoir lipasique moyen : 19,15.

Pouvoir trypsique moyen : 6,35.

Pouvoir amylasique moyen : 19,8 soit 520 mmg de maltose ou 500 u.W.

Hyperglycémie provoquée :

Glycémie de base : 1 g.

Demi-heure après : 1 gr:; une heure : 1,40 g; une heure et demie, 1,20 g; deux heures : 1,20 g.; deux heures et demie : 1 g; trois heures : 1 g.

D : 2,5; Mx : 0,40; S : 0,5.

Le malade quitte l'hôpital; il meurt trois mois après.

OBSERVATION N° 8.

Gros foie, grosse rate, sans ascite. Syndrome ictéro-œdémateux avec signes nerveux d'imprégnation éthylique. Chute des enzymes pancréatiques, marquée pour la lipase.

M. René P..., 52 ans, deux litres et demi de vin par jour. Pituites matinales, diarrhées explosives. Amaigrissement de 10 kilos. Oligurie avec urines foncées.

Examen : ictère foncé; trémulation; œdèmes des membres inférieurs, abdomen météorisé. début de circulation collatérale. Foie énorme qui croise l'épigastre. Rate largement percutable. Aréflexie tendineuse.

Laboratoire : Thymol : 25°; floculation : ++; Hanger : +++; Kunkel : 90°. Anémie à 2.700.000. Protides totaux successivement : 54, 41, 52, avec A/G : 1,03, 0,64, 0,71. La prothrombine est à 50 %. Traces de sucre dans les urines.

Amylase salivaire :

1221 mmg de maltose; 2.000 u.W.

Epreuve à la sécrétine :

Tube 1 : 2 cc. Trypsine, 6,5.

Tube 2 : 2 cc. Lipase, 18.

Tube 3 : 3 cc. Trypsine, 6,7; amylase, 14.

Tube 4 : 1 cc. Amylase, 13,5.

Pouvoir lipasique moyen : 18.

Pouvoir trypsique moyen : 6,6,.

Pouvoir amylasique moyen : 13,75 soit 736 mmg de maltose; 500 u.W.

OBSERVATION N° 9.

Syndrome ictéro-œdémateux, précédant l'apparition de l'ascite. Signes nerveux d'éthylisme chronique. Chute globale des enzymes pancréatiques.

Mme Marie S..., 46 ans; trois litres de vin par jour. Anorexie totale et asthénie: vomissements, diarrhées explosives, purpura sur les bras.

Examen : subictère, taches purpuriques, tremblement des extrémités. Ventre ballonné, météorisé. Signes d'ascite libre sans circulation collatérale. Epanchements des deux bases. Œdèmes des jambes, peau écailleuse et sèche. Urines acajou.

Laboratoire : prothrombine : 35 %; cholestérol : 0,9; E/T : 0,44; thymol : 15°; floculation : 0; Hanger : +++; Kunkel : 85°.

L'anémie est de 1.940.000, l'hémoglobine à 40 %. Protides totaux : 67 et A/G : 0,63 (augmentation des β et des γ).

Amylase salivaire :

2052 mmg de maltose; 8.000 u.W.

Epreuve à la sécrétine :

Quantité totale de suc : 97 cc.

Tube 2 : 21 cc. Lipase, 2,5; trypsine, 4,5; amylase, 50.

Tube 3 : 23 cc. Lipase, 2,5; trypsine, 5; amylase, 45.

Tube 4 : 17 cc. Lipase, 1,5; trypsine, 6,5; amylase, 37.

Tube 5 : 10 cc. Lipase, 2,1; trypsine, 6,2; amylase, 40,3.

Pouvoir lipasique moyen : 2,1.

Pouvoir trypsique moyen : 5,5.

Pouvoir amylasique moyen : 44 soit 233 mmg de maltose, 250 u.W.

OBSERVATION N° 10.

Hématémèse précédant l'installation d'un ictère. Gros foie, grosse rate. Syndrome d'hypertension portale. Tentative d'anastomose porto-cave. Stabilisation puis amélioration. Chute de la lipase importante.

Mme Yvette V..., 38 ans; trois litres de vin par jour. Pituites matinales, amaigrissement de 20 kilos, insomnie, zoopsies, douleurs de l'hypochondre droit. Hématémèse avec signes d'anémie aiguë.

Examen : varicosités, œdèmes des jambes, subictère conjonctival. Le foie déborde de trois travers de doigts, la rate est largement percutable.

Echec de l'intervention par la persistance du canal d'Aranthius.

Laboratoire : Protides : 74 puis 72, 88, 83; avec A/G : 0,6, 0,75, 0,9; le cholestérol est à 1,5 avec E/T : 0,56. Le thymol est de 28°, la floculation +++, le test de Hanger : +++.

Il existe une petite glucosurie.

Epreuve à la sécrétine :

Pouvoir lipasique : 3,3.

Pouvoir trypsique : 5.

Pouvoir amylasique : 233 mmg de maltose; 2160 u.W.

OBSERVATION N° 11.

Syndrome ictéro-ascitique avec gros foie. Signes nerveux d'imprégnation éthylique. Chute des Enzymes, marquée pour la lipase.

M. Narcisse M..., 56 ans. Quatre litres de vin par jour. Pituites matinales, vomissements bilieux; somnolence post-prandiale; zoopsies, anorexie, dyspnée de compression ascitique.

Examen : faciès éthylique, conjonctives ictériques, foie très gros, abdomen en obusier. Signes d'ascite libre. Pas de rate percutable. Oligurie avec urines acajou. Perte de l'érection. Réflexes vifs, douleur à la pression des masses masculaires.

Laboratoires : Protides totaux : 72,5; A/G : 0,7; prothrombine à 60 %: Thymol test : 50°: floculation : +++; Hanger : +++. Cholestérol 1,4. Traces de sucre dans les urines.

Amylase salivaire :

6, 2, 6,3, 6,1. Moyenne : 6,2 soit 1.665 mmg de maltose, 4.100 u:W.

Epreuve à la sécrétine :

Quantité totale de suc : 13 cc.

Tube 1 : 3 cc. Trypsine, 6,5; amylase, 10,5.

Tube 2 : 4 cc. Trypsine, 7; amylase, 14; lipase, 29.

Tube 3 : 3 cc. Trypsine, 7; amylase, 13,5; lipase, 27.

Tube 4 : 2 cc. Trypsine, 6,7.

Pouvoir lipasique moyen : 28.

Pouvoir trypsique moyen : 6,8.

Pouvoir amylasique moyen : 12.7 soit 807 mmg de maltose; 1.080 u.W.

OBSERVATION N° 12.

Syndrome ascitique avec gros foie. Hématémèse. Evolution en trois mois vers la cachexie. Stéatose hépatique. Lésions faibles des cellules acineuses. Polynésie et anisonésie. 35 % de cellules A insulaires.

M. Roger P..., 51 ans. Trois litres de vin par jour. Douleurs hépatiques, pituites, diarrhée, tremblement des extrémités. Ballonnement abdominal. Amaigrissement de 5 kilos. Température oscillante. Epistaxis et petites hématémèses.

Examen : Subictère conjonctival, faciès éthylique, langue sale. Signes d'ascite libre, circulation collatérale. Le foie dépasse de trois travers de doigt. Pas de rate. Décès au bout de trois mois par inondation hydrique.

Laboratoire : petite albuminurie. Cholestérol : 1,50. Thymol : 30°; floculation : ++. Liquide d'ascite avec 80 % de lymphocytes.

Hyperglycémie provoquée :

Glycémie de base 1 g. Demi-heure après : 1,50; une heure : 1,30; une heure et demie : 1,20; deux heures : 1,20; trois heures : 1 g.

D : 3; Mx : 0,5; S : 0,75.

Le tubage duodénal ramène du sang et il n'est pas poursuivi

Anatomie pathologique :

1° *Foie :*

Stéatose marquée. Infiltrats inflammatoires importants.

2° *Pancréas :*

Adipose faible à vésicules isolées. Pas de sclérose.

Dans le tissu acineux : territoires de cellules pycnotiques. Hyperplasie des cellules centro-acineuses.

L'ergastoplasme reste abondant. Au Mac Mannus, aspect marbré, certaines cellules étant dépourvues de grains de sécrétion.

Polynésie avec anisonésie: 35 % de cellules A insulaires. Les cellules A extra-insulaires se rencontrent de façon isolée avec parfois des petits bourgeonnements au contact des îlots.

OBSERVATION N° 13

Syndrome ictéro-œdémateux, évoluant en deux mois vers l'ictère grave terminal. Chute du pouvoir lipasique et trypsique du suc pancréatique.

M. Gaston D..., 47 ans. Deux litres de vin par jour; œdèmes des jambes, gingivorrhagies et épistaxis; troubles du sommeil et apparition de l'ascite.

Examen : subictère conjonctival, taches rubis. Signes d'ascite mobile avec gros foie. Tremblements des extrémités. Evolution vers l'ictère grave en deux mois. Quitte l'hôpital moribond.

Laboratoire : Thymol : 75°; floculation : ++++; Hanger : ++++; Kunkel : 120°. Albuminurie à 0,02. Présence de sucre dans les urines. Prothrombine : 40 %; protides totaux : 70,5 avec A/G : 0,52.

Amylase salivaire :

Echantillon 1 : 6,7, 6,6, 6,7. Moyenne : 6,66.

Echantillon 2 : 6,5, 6,5, 6,4. Moyenne : 6,46.

Pouvoir amylasique moyen : 6,56 soit 1564 mmg de maltose; 2.000 u.W.

Epreuve à la sécrétine :

Quantité totale de suc : 89 cc.

Tubel : 10 cc. Lipase, 3,3; trypsine, 4,5; amylase, 8.

Tube 2 : 32 cc. Lipase, 20,2; trypsine, 5; amylase, 12.

Tube 3 : 33 cc. Lipase, 7,2; trypsine, 4,3; amylase, 12.

Tube 4 : 10 cc. Surtout composé de bile.

Tube 5 : 3 cc. Lipase, 3,3; trypsine, 6; amylase, 7.

Tube 6 : 1 cc.

Pouvoir lipasique moyen : 8,5.

Pouvoir trypsique moyen : 4,9.

Pouvoir amylasique moyen : 9,75 soit 1.052 mmg de maltose; 500 u.W.

Hyperglycémie provoquée :

Glycémie de base : 0,92; demi-heure après la prise de glucose : 1,33; une heure : 1,70; une heure et demie : 1,42; deux heures : 1; deux heures et demie : 0,98; trois heures : 0,98.

D : 2,5; Mx : 0,8; S : 1.

OBSERVATION N° 14.

Syndrome ascitique apparaissant après plusieurs crises de delirium tremens. Décès au bout de quinze jours par un syndrome hémorragique. Cirrhose annulaire avec stéatose sévère. Grains de sécrétion et ergastoplasme pancréatiques diminués. Anisonésie. Hyperplasie insulaire et extrainsulaire des cellules A.

Mme Lucie L..., 48 ans. Trois litres de vin par jour. Délires aigus, récidivants, suivis d'ascite. Epistaxis, anorexie, fatigue

Examen : faciès éthylique: subictère des muqueuses, trémulation des lèvres, de la langue, des extrémités. Abdomen globuleux avec circulation collatérale. Signes d'ascite libre. Gros foie. Puis apparition de purpura, d'ecchymoses et d'un syndrome comateux.

Laboratoire : Thymol : 35°; floculation : +++; Hanger : +++. Prothrombine : 45 % puis 15 %. Protides totaux : 75, puis 70, 84, 90, 86, 70; avec A G : 1,5, 0,4, 0,55, 1, 1,25, 0,6. Cholestérol : 1,5. Présence de sucre dans les urines.

Retard d'élimination à la galactosurie provoquée.

Anatomie pathologique :

1° *Foie :*

Cirrhose annulaire avec néo-lobules. Stéatose sévère généralisée. Néoformation biliaire (+), infiltrats leucocytaires (+).

2° *Pancréas :*

Sclérose inter-lobulaire faible avec œdème interstitiel et légers infiltrats lymphoplasmocytaires; épais manchon fibreux autour des canaux.

Structure acineuse conservée. Quelques dédifférentiations canalaires. Ergastoplasme et grains de sécrétion diminués. Parfois atrésie des canaux, stase muqueuse, ectasie.

Anisonésie à îlots du type méandres. Ballonisation discrète des cellules B. 25 % de cellules A dans les îlots. Territoires d'hyperplasie A extrainsulaires.

OBSERVATION N° 15.

Coma hépatique à évolution fatale en deux jours. Sclérose annulaire avec stéatose massive. Adipose pancréatique, avec atrophie et pycnose des cellules acineuses. 27 % de cellules A insulaires.

M. Pierre C..., 54 ans, entre à l'hôpital en coma profond. Epistaxis, melaena, purpura, ecchymoses. Foie énorme avec grosse rate. Téguments vert-jaunâtres.

Anatomie pathologique :

1° *Foie :*

Sclérose annulaire à mailles assez larges, à travées fibreuses d'épaisseur moyenne. Stéatose massive. Néoformation de canaux biliaires (++), infiltrats inflammatoires (+++).

2° *Pancréas :*

Adipose du tissu interstitiel, avec clair semis de lymphocytes. Sclérose péri-canalaire.

Structure acineuse conservée, avec atrophie et vacuolisation des cellules. Ergastoplasme d'abondance moyenne. Aspect mucipare des cellules des canaux.

Anisonésie, néoformation insulaire modérée. Ballonisation fréquente des noyaux des cellules B. 27 % de cellules A insulaires Pas d'hyperplasie extrainsulaire.

OBSERVATION N° 16,

Syndrome ascitique, puis œdémateux et hémorragique. Evolution aiguë. Cirrhose annulaire avec stéatose modérée. Dégénérescence des cellules acineuses (atrophie et pycnose). Polynésie Hyperplasie des cellules A extra-insulaires très marquée.

M. Alexandre H..., 53 ans. Trois litres de vin par jour. Ethylisme ancien entrant brusquement dans une phase de décompensation. Fièvre, douleur hépatique, purpura puis coma profond. Il meurt le troisième jour de son entrée à l'hôpital.

Examen : signes d'ascite libre, gros foie, rate percutable.

Anatomie pathologique :

1° *Foie :*

Cirrhose annulaire à mailles serrées. Néolobules de taille variable. Stéatose modérée de vésicules de taille moyenne. Néoformation de canaux biliaires (+++), infiltration inflammatoire (++).

2° *Pancréas :*

Légère condensation du collagène. Manchon fibreux autour des canaux. Adipose à vésicules isolées.

Dans le tissu acineux : hyperplasie des cellules centro-acineuses, dégénérescence pycnotique et atrophique des cellules nobles. Plages de cellules dépourvues de grains de sécrétion. Dans l'ensemble, il manque de 40 % à 50 % des grains de sécrétion. Les canaux présentent un épithélium mucipare, quelques ectasies, des néoformations.

Tendance à la polynésie. Prépondérance des îlots du type compact. Très nette hyperplasie des cellules A extra-insulaires en bourgeonnement dans les acini, groupées par deux ou trois, ou bien sous forme de petits bourgeons insulaires. 27 % de cellules A dans les îlots. Ballonisation fréquente des cellules B.

OBSERVATION N° 17.

Syndrome d'ictère grave chez un ascitique. Mort rapide en coma hépatique. Sclérose annulaire avec importante stéatose. Hyperplasie des cellules centro-acineuses. Dégranulation, pycnose et atrophie des cellules acineuses. Polynésie et anisonésie. Importante hyperplasie des cellules A extra-insulaires.

M. Yves L..., 43 ans. Etat de cachexie avancé, fièvre, coma profond. Téguments vert-jaunâtres très foncés, purpura des membres. Signes d'ascite libre avec gros foie, rate percutable. Areflexie totale. Exitus le troisième jour.

Anatomie pathologique :

1° *Foie :*

Sclérose annulaire à réseau serré avec néo-lobules de petite taille. Stéatose importante à grosses vésicules (structure de dentelle ajourée). Néoformation biliaire (++), infiltrats leucocytaires (++).

2° *Pancréas :*

Tissu interstitiel avec cellulo-adipose. Sclérose faible sauf autour des canaux.

Dans le tissu acineux, image de prolifération des cellules centro-acineuses. Diminution de la substance ergastoplasmique. Dégranulation presque totale des cellules.

Ectasie de quelques canaux.

Tendance à la polynésie. Ballonisation fréquente des cellules B. Hyperplasie importante des cellules A extra-insulaires sous forme de bourgeonnements actifs, en amas ou en traînées.

OBSERVATION N° 18

Syndrome d'ictère grave anascitique, évoluant en quinze jours vers le coma terminal. Cirrhose annulaire. Atrophie acineuse, dégranulation. 40 % de cellules A insulaires.

M. Georges M..., 62 ans. Trois litres de vin par jour. Fatigue, anorexie, insomnie.

A l'examen : anémie, taches purpuriques, œdèmes des jambes, foie énorme. Evolution vers un état confusionnel, puis le coma.

Laboratoire : Glycémie : 1,28. 1.000.000 globules rouges.

Anatomie pathologique :

1° *Foie :*

Cirrhose annulaire aves stéatose importante. Néo-canalicules biliaires (++), infiltrats leucocytaires (++).

2° *Pancréas :*

Sclérose périlobaire. Manchons fibreux autour des canaux.

Dans le tissu exocrine larges plages de pycnose et d'atrophie cellulaire. Hyperplasie des cellules centro-acineuses. Dégranulation totale au Mac Mamus.

Macroanisonésie et tendance à la polynésie. Ilots surtout du type méandre. 40 % de cellules A dans certains îlots. Dans d'autres elles sont absentes.

Pas d'hyperplasie extra-insulaire.

OBSERVATION N° 19.

Syndrome d'ictère grave, évoluant en quinze jours vers le coma hépatique. Ascite abondante. Cirrhose insulaire avec stéatose discrète. Dégranulation partielle des cellules acineuses. Anisonésie.

M. Saturnino G... A..., 55 ans. Deux litres de vin rouge par jour. Signes dyspeptiques, anorexie, insomnie et fièvre. Apparition d'une distension abdominale avec œdème des membres inférieurs. Evolution vers l'ictère grave puis coma hépatique. Hémorragie cataclysmique terminale.

Examen : signes d'ascite libre avec circulation collatérale. Grosse masse hépatique. Aréflexie tendineuse. Oligurie avec urines acajou.

Laboratoire : traces de sucre dans les urines avec présence d'urobiline et de sels biliaires; prothrombine : 50 %; thymol : 32°; floculation : ++; Hanger : ++; Kunkel : 83°. Cholestérol : 1 g 50; protides totaux 56; A/G 1,1; liquide d'ascite albumineux avec lymphocytes. 2.960.000 globules rouges.

Anatomie pathologique :

1° *Foie*

Cirrhose insulaire portale. Stéatose discrète. On rencontre quelques plages de cellules clarifiées évoquant une phase d'épuisement cellulaire. Néoformation biliaire (+). Infiltrats leucocytaires (++).

2° *Pancréas :*

Légère sclérose périlobulaire du tissu interstitiel. Modérés manchons péricanalaires.

Pas de modifications appréciables du tissu exocrine si ce n'est une dégranulation partielle des cellules acineuses.

Anisonésie. Pas d'hyperplasie des cellules A.

OBSERVATION N° 20.

Hématémèse foudroyante sur un ictère grave. Sclérose annulaire hépatique avec stéatose massive. Atrophie acineuse et hypertrophie des cellules centro-acineuses. Polynésie. Hyperplasie des cellules A.

M. Eugène M..., 52 ans. Rentre à l'hôpital en état de collapsus après hématémèse. Ictère jaune-vert très foncé. Hématémèse melaena, purpura. Coma vigile. Evolution fatale en 24 heures. Foie énorme.

Anatomie pathologique

1° *Foie :*

Sclérose annulaire à petites mailles; stéatose généralisée diffuse. Néoformation biliaire (++). Infiltrats leucocytaires (++).

2° *Pancréas :*

Légère sclérose interlobulaire avec épais manchon fibreux autour des canaux. Dilatation veineuse.

Les acini offrent le plus souvent un aspect hyperplasique par prolifération des cellules centro-acineuses à noyau vésiculeux et clair, qui encombrent souvent le centre des acini. Atrophie des cellules acineuses. Richesse ergastoplasmique souvent diminuée; dégranulation souvent totale. L'aspect est celui d'une glande en régénération active et hypofonctionnelle, avec une grande richesse nucléaire.

Anisonésie et tendance à la polynésie. Légère hyperplasie des cellules A insulaires (25 %).

CHAPITRE II

BIOCHIMIE ET HISTO-PHYSIOPATHOLOGIE DU PANCRÉAS DANS LES CIRRHOSES DU FOIE

I. - ETUDE BIOCHIMIQUE

A) Le pancréas externe.

a) Les résultats antérieurs :

On ne peut retenir pour valables, que les explorations pratiquées après épreuve à la sécrétine. Pour cette raison, les résultats que nous retenons ne remontent pas avant 1930.

A cette date, Chiray et Lebon exposent les résultats obtenus dans l'étude de 21 cirrhoses. Ils rappellent dans leur travail les données antérieures, à savoir :

1 La statistique de Gaston Durand (1923) : étude de l'insuffisance pancréatique de quatre cirrhoses par le dosage de l'amylase dans les selles; celle-ci manque dans un cas, elle est égale ou supérieure à la normale dans les autres.

2° Les travaux de O. Weill, qui trouve deux insuffisances pancréatiques dans deux cas de cirrhose (examen biologique du suc pancréatique).

Dans les cirrhoses de Chiray et Lebon, seules la lipase et la trypsine sont analysées : la trypsine est toujours normale, la lipase diminuée dans 2/13 cirrhoses atrophiques, 1/8 cirrhoses hypertrophiques.

En 1930, Girardi trouve des chiffres normaux dans deux cirrhoses hypertrophiques, une diminution du volume du suc récolté dans un cas.

Le travail de Benrekassa (1931) qui comporte surtout une étude du pouvoir lipasique et son évolution dans les divers tubes de l'exploration, nous apporte des résultats assez favorables à l'insuffisance pancréatique externe au cours des cirrhoses. Cet auteur trouve constamment un pouvoir lipasique optimum nettement diminué par rapport à la normale (55), dans 11 cas de cirrhose.

Rössle (1932) rencontre 10 insuffisances pancréatiques dans 98 cas de cirrhoses observés.

Bolgert dans sa thèse en 1935 rapporte 4 observations de cirrhose dans lesquelles il a étudié le suc pancréatique : la trypsine est diminuée dans deux cas, normale dans les deux autres; la lipase est diminuée dans un cas, égale à la limite inférieure de la normale dans les trois autres. Il insiste plus spécialement sur la valeur des modifications de la quantité de liquide récolté. « L'abondance extraordinaire » du suc récolté signerait l'hypertension portale; cet avis est aussi partagé par Tokayoski Yvosa (1936). Mentionnons que nous n'avons pas attaché une grande importance au volume du suc au cours de nos recherches.

Pavel, Florian et Ravdan, en 1935, notent une déficience de la lipase pancréatique avec augmentation de la lipase urinaire dans 5/9 cirrhoses hypertrophiques, 1/6 cirrhoses atro-

phiques; une déficience isolée de la lipase pancréatique dans deux cirrhoses atrophiques et des résultats normaux dans une cirrhose hypertrophique et trois atrophiques.

Herfort (1938), insiste sur l'importance de la diminution constante de la lipase au cours des cirrhoses, alors que la trypsine est normale ou à peine diminuée. Il rapporte les travaux de Meyenberg qui trouve 10 atteintes pancréatiques sur 118 cas de cirrhoses observés.

Herfort, dans les résultats qu'il publie plus tard, en 1947, étudie 20 cirrhoses : la sécrétion pancréatique est troublée dans 9 cas sur 20 des cas, avec une très grave diminution de la lipase, alors que l'atteinte de la trypsine est toujours plus modeste.

Dreiling et Hollander, rapportent en 1948, des résultats normaux chez dix sujets atteints d'hépatite parenchymateuse diffuse.

En 1950, Gross et collaborateurs, dans un article sur la fonction externe du pancréas dans les affections primitives parenchymateuses du foie étudient trois cas de cirrhoses : l'amylase est normale, la trypsine un peu au-dessus de la normale, la lipase augmentée jusqu'au double dans un cas. Ils concluent que le suc pancréatique est normal (volume, bi-carbonate, enzymes) au cours des cirrhoses.

Dans le travail récapitulatif de Bolgert, en 1951, on ne trouve pas plus de résultats satisfaisants : il rappelle que Gumray et Mme Jeandel-Mercier ont trouvé trois cas d'insuffisance lipasique et trypsique dans 21 cas de cirrhoses observés. Pour Bolgert, la cirrhose du foie associée à la pancréatite doit rentrer dans les conditions suivantes d'un tableau qu'il établit en fonction du volume du suc et du pouvoir diastasique : volume supérieur à 200 cm3, diastases diminuées.

En conclusion de ce rappel, la constatation des divers résultats, nous montre combien (à part Herfort) les avis et les résultats sont divergents.

b) **Le suc pancréatique des cirrhoses observées :**

1° **Le volume** du suc pancréatique de nos cirrhoses est très différent des résultats de Bolgert. Il faut dire que nous avons arrêté l'aspiration du suc au bout d'une demi-heure après l'injection intraveineuse de sécrétine. Dans quelques cas (Obs. 4, 7, 11) nous avons arrêté l'épreuve car le liquide était strié de sang. Les volumes que nous avons trouvés varient de 8 cm3 à 99 cm3, plus souvent ils sont entre 60 et 100 cm3.

2° **Pouvoir lipasique.** — Rappelons que les chiffres normaux sont compris entre 50 et 60 pour Bondi et Chiray, que nos témoins ont un pouvoir lipasique compris entre 45 et 74, avec une moyenne de 60.

Aucun des pouvoirs lipasiques de nos cirrhotiques ne dépassent 32,5: Le chiffre le plus bas est de 2,2. Si nous reprenons chacune des explorations, on ne trouve que deux échantillons dont le pouvoir lipasique est au-dessus de 32,5 : le tube 3 de l'Observation n° 6 : 37 et le tube 2 de l'Observation n° 5 : 42. Aucun donc des résultats n'est égal à la limite inférieure de nos témoins

Sur les douze cirrhotiques, chez lesquels nous avons pratiqué l'épreuve à la sécrétine, nous trouvons douze fois une chute du pouvoir lipasique.

3° **Pouvoir trypsique.** — Les chiffres que Chiray et Gaultier proposent comme normaux sont compris entre 10 et 20. Chez nos témoins, ils ont été compris entre 8,4 et 10,5 avec une moyenne de 9,7.

L'examen de nos observations montre que :

1° 11/12 cirrhotiques ont un pouvoir trypsique inférieur à la limite inférieure de la normale (8,4).

2° Le sujet qui a un pouvoir trypsique normale (9,58) est porteur d'une précirrhose. Les deux autres ferments

Pouvoir enzymatique salivaire et pancréatique de douze cirrhotiques

Obs. nº	Suc pancréatique				Salive		Volume du suc pancréatique
	Trypsine	Lipase	Amylase B	Amylase W	Babin	Wohlge.	
1	5,66	14,83	767	500	1.590	4.100	68
2	4,2	8	301,7	250	1.630	2.000	99
3	9,58	6,08	603	250	930	1.000	93,3
4	6	10,25	205	250	1.549	4.100	4 + sang
5	6,25	32,5	241	250	1.424	2.050	60
6	3,75	32,5	205	250	2.052	8.200	16,5
7	6,35	19,15	520	500	1.681	8.200	
8	6,6	18	747	500	1.221	2.050	8
9	5,5	2,2	233	250	2.050	8.200	97
10	3	3,3		2.160			
11	6,8	28	807	1.080	1.655	4.100	10
13	4,9	9,5	1052	500	1.564	2.050	80

sont abaissés (Obs. n° 3). Tous les échantillons de ce malade, rentrent à peu près dans le cadre d'un pouvoir trypsique normal : 9,5, 11,5, 8,5, 10,2, 7,2.

Excepté le cas n° 3, tous les cirrhotiques observés ont un pouvoir trypsique au-dessus de 6,8, au-dessus de 3,75. La moyenne du pouvoir trypsique de nos cirrhotiques est de 5,01.

On peut donc dire que dans onze cas de cirrhoses confirmées, nous avons rencontré onze fois une chute du pouvoir trypsique du suc pancréatique.

4° **Pouvoir amylasique.** Nous mettrons en comparaison le pouvoir amylasique salivaire et le pouvoir amylasique pancréatique. C'est une investigation difficile, car il est probable que dans le liquide pancréatique il y a une part de salive déglutie et que par conséquent, à l'amylase pancréatique s'ajoute une part plus ou moins importante d'amylase salivaire qui n'a pas été attaquée par le liquide gastrique.

Dans la littérature, mis à part l'article récent de Bonnin, Moretti, Geyer, nous n'avons pas encore trouvé de résultats concernant le dosage de l'amylase salivaire chez les cirrhotiques. A ce propos, il convient de faire remarquer que dans cet article, les résultats donnés (augmentation considérable de l'amylase salivaire) correspondaient, certes, à des sujets cirrhotiques, mais aussi à des porteurs de grosses parotides. C'est la raison pour laquelle les résultats que nous allons donner sont moins significatifs, car tous nos sujets n'étaient pas porteurs de grosses parotides.

a) **Amylase salivaire.** — Rappelons que chez les sujets normaux (10 témoins) la valeur du pouvoir amylasique est comprise entre 2.048 et 4.096 unités Wohlgemuth, ou entre 1.220 mg et 1.364 mg de maltose par la méthode de Babin, avec une moyenne de 1.327 mg de maltose.

Chez onze cirrhotiques, chez lesquels ce dosage a été effectué, on trouve neuf cas au-dessus de la limite supérieure

des témoins (nos 1, 2, 4, 5, 6, 7, 9, 11, 13); le cas n° 3 est au-dessous de la limite inférieure physiologiquement normale : 930 mg, tandis que le cas n° 8 est dans les limites normales : 1.221 mg.

La valeur moyenne du pouvoir amylasique salivaire des cirrhotiques observés est de 1.558 mg. Elle est donc nettement supérieure à la moyenne normale et au-dessus de la limite supérieure physiologiquement normale.

Par la méthode de Wohlgemuth, les chiffres ont été les suivants : trois cirrhotiques ont un pouvoir amylasique salivaire supérieur à la normale (Obs. 6, 7, 9); trois autres à la limite supérieure de la normale (Obs. 1, 4 et 11); quatre autres à la limite inférieure de la normale (Obs. 2, 13, 5 et 8); un seul au-dessous de la limite inférieure (Obs. 3) : 1.024 unités.

On peut conclure que le pouvoir amylasique salivaire est constamment augmenté au cours des cirrhoses alcooliques.

b) **Amylase pancréatique.** — Les témoins nous avaient donné des chiffres compris entre 500 u. et 2048 u. par la méthode de Wohlgemuth, et entre 754 et 810 mg de maltose par la méthode de Babin (moyenne de 786 mg).

Chez onze cirrhotiques où nous avons pu doser le pouvoir amylasique pancréatique, nous avons trouvé les résultats suivants :

1° Par la méthode Babin : huit d'entre eux ont un pouvoir amylasique au-dessous de la limite inférieure de la normale (Obs. 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9,), deux sont dans les limites normales (Obs. 1 et 11). Dans l'Obs. 13 il est au-dessous de la limite supérieure de la normale.

D'une manière générale la moyenne du pouvoir amylasique de nos cirrhotiques est de 447 mg. On peut donc dire qu'il est largement diminué.

2° Par la méthode de Wohlgemuth : dans six sur treize cirrhoses, le pouvoir amylasique est au-dessous de la limite

inférieure normale (500 u. Obs. 2, 3, 4, 5, 6, 9), dans quatre cas elle est égale à cette limite inférieure (Obs. 1, 7, 8, 13), dans les deux autres cas elle est dans les limites normales.

On peut conclure que l'insuffisance de l'amylase pancréatique est courante au cours des cirrhoses alcooliques, et qu'elle est concomitante d'une augmentation importante du pouvoir amylasique salivaire.

B) Le pancréas interne.

Il est classique de dire que le métabolisme des sucres est perturbé au cours des cirrhoses alcooliques, aussi est-il très difficile, au point de vue chimique, de faire la part de ce qui revient au foie plutôt qu'au pancréas dans les troubles du métabolisme des hydrates de carbone.

Les troubles du métabolisme glucidique les plus fréquemment observés sont l'élimination importante du galactose dans le premier échantillon urinaire, dans l'épreuve de galactosurie provoquée, et son excrétion ensuite longue et prolongée.

Dans nos observations nous avons trouvé :

1° Qu'il y a peu de modifications de la glycémie de base.

2° La fréquence de la petite glycosurie à jeun.

3° L'épreuve d'hyperglycémie provoquée nous a donné des résultats plus intéressants .

Rappelons que la durée normale pour obtenir la stabilisation de la glycémie après administration de glucose est de D = 1 à 3 heures. Celle-ci, chez sept de nos cirrhotiques a été successivement de 2 heures (Obs. 2), de 4 heures (Obs. 4, 5, 6), de 2 heures 1/2 (Obs. 7 et 13), de 3 heures (Obs. 12).

La quantité maximum au-dessus de la glycémie de base (normalement de 0,15 à 0,35 en une demi-heure) est successivement de 0,9, 0,55, 0,20, 0,35, 0,40, 0,5, 0,8 : soit le plus souvent augmentée et retardée.

Quant à la surface du triangle d'hyperglycémie (valeur normale de 0,2 à 0,4) elle est toujours supérieure à la normale sauf dans le cas 5 où elle est de 0.4. Dans les autres cas, les résultats sont les suivants : 0,9, 1,1, 0,4, 0,7, 0,5, 0,75, 1.

On peut se résumer en disant que dans nos cirrhoses, il y a souvent une petite glycosurie, et un agrandissement de la surface d'hyperglycémie par élévation de la flèche d'hyperglycémie et une restitution lente au niveau initial. Notons aussi que nous n'avons pas trouvé d'hypoglycémie post-hypoglycémique.

Les courbes d'hyperglycémie sont donc largement modifiées contrairement à l'avis de Nothman.

II. - ETUDE MICROSCOPIQUE

A) Les résultats antérieurs

La plupart des auteurs ont utilisé des méthodes de coloration habituelles et n'ont fait porter leur attention que sur les modifications du conjonctif et l'architecture générale.

Hanot, en 1882 est le premier à entrevoir la sclérose pancréatique dans les cirrhoses du foie. Quelques années plus tard, à l'analyse histologique de huit cas de cirrhoses, Kleppel et Lefas (1897) décrivent une prolifération conjonctive du type

périlobulaire et intralobulaire; en 1902, Lefas insiste sur l'occurrence de l'alcoolisme dans les pancréatites.

Sur douze cas de cirrhoses observées, Steinhaus, en 1902, a trouvé onze cas de fibrose interstitielle du pancréas. Celle-ci est alors bien mise en évidence et certains auteurs vont jusqu'à décrire la « cirrhose pancréatique » comme Herxheimer (1906) et Schmieden la même année.

L'important travail de Chabrol (1910), apporte beaucoup plus de détail sur les images histologiques observées; il entrevoit certaines modifications cytologiques des cellules acineuses, mais il conclut : « le pancréas de la cirrhose alcoolique présente des images de pancréatite chronique interstitielle ». Cette fibrose est retrouvée par de nombreux auteurs dans les années suivantes : Wendt (1929), Chiray et Lebon (1930), Brocq et Miginiac (1930) Benrekassa (1931), Barrelet [1932]. Ce dernier auteur note cependant dans la moitié des cas observés une prolifération du conjonctif suivi d'atrophie du parenchyme glandulaire.

En 1938, Weiner et Tennant, chez 51 personnes mortes d'alcoolisme aigu, trouvent des lésions pancréatiques dans 27 cas. Dans le cas des 41 alcoolismes chroniques, ils trouvent 19 cas de pancréatites chroniques soit 47 %. L'étude de 51 cas de cirrhoses portales leur apporte encore 24 cas de pancréatites chroniques.

Clark, en 1942, fait 152 autopsies d'alcooliques; dans 18 % des cas il trouve des lésions de pancréatites chroniques. Des résultats similaires ont été observés par Kirshbaum et Shure (36,2 % de fibroses pancréatiques sur 336 cas de cirrhoses).

La statistique la plus importante est celle de Herbut et Tamaki : elle porte sur 6.000 autopsies dont 115 cas de cirrhoses hépatiques. Dans 51 cas, il trouve une fibrose pancréatique constante et une hémosidérose inconstante.

Les études plus récentes de Seifert (1951), de Nadas et collaborateurs (1952) Stinson, Baggenstoss et Morlock (1952)

ne nous apportent pas de documents plus précis sur l'aspect cellulaire mais traitent plus particulièrement de la sclérose, des infiltrats inflammatoires et des modifications canalaires.

B) Etude anatomo-pathologique de nos cirrhotiques.

Par des méthodes modernes nous avons pu avoir, grâce à l'amabilité de M. Geyer, des coupes dont les colorations permettent des interprétations précises des images histologiques obtenues. Nous diviserons l'étude du pancréas en trois paragraphes : le tissu interstitiel, le tissu exocrine, le tissu endocrine.

1° Le tissu interstitiel.

Nous envisagerons successivement l'état du conjonctif, les infiltrations et les modifications vasculaires.

a) **Le conjonctif et le problème de la sclérose.** - Klippel et Lefas décrivaient trois types de scléroses pancréatiques dans les cirrhoses alcooliques : le type périlobulaire avec conservation des îlots, le type intralobulaire à départ vasculaire et le type diffus (ce type diffus étant le plus fréquent). Chabrol préfère exprimer la sclérose du pancréas des cirrhotiques par son caractère surtout intralobulaire avec sclérose péri et inter-acineuse à laquelle se joint une péricapillarite.

Seifert évalue en pourcentage les images trouvées dans ses pancréas : 80 % des cas présentent une sclérose interlobulaire, 100 % une sclérose intralobulaire, 5 % une fibrose intra-acineuse, 60 % une sclérose péricanalaire.

Dans les 13 cas de cirrhoses que nous rapportons nous avons trouvé :

LESIONS ANATOMO-PATHOLOGIQUES DU PANCREAS de 13 CIRRHOTIQUES

N° des OBSERVATIONS	TISSU INTERSTICIEL						TISSU EXOCRINE					
	FIBROSE			INFILTRATION		VAISSEAUX	STRUCTURE GÉNÉRALE	ACINI	CELLULES ACINEUSES	CELLULES ACINEUSES		
	INTERLOBULAIRE	INTRALOBULAIRE	MANCHONS PÉRICANALAIRES PATTES de CRABE	ADIPOSE	INFLAMMATOIRES LYMPHOCYTES PLASMOCYTES				HYPERTROPHIÉES	PYCNOSE DU NOYAU	DÉGRANULATION	DIMINUTION DE L'ERGASTOPLASME	ATROPHIE DU CYTOPLASME
1	0	0	+	+	L + + P +	0	œdème dissociation		0	+ +	50	+ +	+ + +
2	+	+	+ + +	0	0	Dilatation veineuse	dense		+ + +	+ + +	T	T	+ + +
4	+ +	+	+ + +	0	L + + M + +	sclérose péri-vasc	dense	dilatés	+ +	+ + +	T	+ +	+ + +
5	+ +	+ +	+ + +	0	0	sclérose péri-vasc.	dense	hypertro	+ +				
6	+	+ +	+	+	L +	0	œdème dissociation	hypotrop			60	+	
12	0	0	+ + +	+	0	0	normale	dilatés	+ +	+ +	+ +	0	
14	+	+ +	+ + +	+	L + P + +	0	dédifférentiation canalaire						
15	0	+	+ + +	+	0	0		dilatés					+ +
16	+	+	+ + +	0	0	0	Alvéolaire		+ +	+ +	50		+ +
17	+	+	+ + + +	+	+ +	0	Atrophie dédifférent	atrophie	+ + + +	+ +	T	+ + +	+ +
18	+ +	+ +	+ + +	0	0	0	dense	atrophie	+ +		T	+ + +	
19	+	0	+ +	0	0	0					40		
20	+ +	0	+ + +	0	0	Dilatation veineuse	régénération		+ +	+	T	+ + +	+ +

Réaction O : nulle ; + : faible ; + + : modérée ; + + + : importante ; + + + + : très importante.

L : lymphocytes. P : plasmocytes. M : mastocytes.

T : dégranulation totale.

Nº des OBSERVATIONS	CANAUX EXCRÉTEURS				TISSU ENDOCRINE				
	MODIFICATIONS STRUCTURALES	ÉPITHÉLIUM	LUMIÈRE	NÉOFORMATIONS	POLYNÉSIE	ANISONÉSIE	MODIFICATIONS CYTHOLOGIQUES des CELLULES B	% des CELLULES A INSULAIRES	HYPERTROPHIE EXTRA INSULAIRE des CELLULES A
1	atresie ectasie		stase	+ + +		+ +			
2		papillomateux			+ +	+ +	noyau hypertrophié	30 %	
4	ectasie kystes				+ +	+ +			
5	ectasie	desquamation	stase	+ + +	+ +	+ + +	anisocaryose	26 %	+ + +
6		desquamation				+	anisocaryose	25 %	+ + +
12					+ + +	+ +	hypertrophie		+ +
14	atresie ectasie		stase			+ +	ballonisation	25 %	+ + +
15		mucipare		+ +		+ +	ballonisation	27 %	
16	ectasie	mucipare	stase		+ + +	+ +		27 %	+ + + +
17	ectasie	mucipare	stase		+ +	+ +	ballonisation hypertrophie		+ + + +
18				+ +	+ +	+ +		40 %	
19						+ +			
20					+	+ +		25 %	+ +

— **Fibrose périlobulaire** : en général légère, nulle dans les cas 1, 12 et 15. Elle n'est jamais dense. Quelquefois, elle enserre des lobules périphériques encapsulés (Obs. 17).

Fibrose intralobulaire : elle est nulle ou modérée dans tous les cas, sauf dans l'Obs. 18 où il y a une légère accentuation.

Ce qui est le plus frappant, c'est la constance avec laquelle on trouve une **fibrose péricanalaire,** formant de véritables manchons fibreux, avec des expansions radiées interacineuses en « pattes de crabes »; elle est très accentuée dans un cas (17), modérée dans trois (1, 6, 12), importante dans les autres. De toute manière, on la retrouve absolument dans tous les cas.

Quelle est la valeur de la sclérose ? L'étude de Stinson et collaborateurs, faite à la fois sur des sujets témoins et des cirrhotiques ne permet pas de retenir pour valable et pour spécifique de la pancréatite alcoolique, l'importance de la prolifération du conjonctif dans le pancréas : en effet, sur 75 témoins, il y a 46 cas de fibrose pancréatique et chez 75 cirrhotiques on la retrouve dans 59 cas.

On ne peut donc pas penser que la sclérose du pancréas ait une valeur spécifique dans les cirrhoses, tout en faisant une réserve pour la constance de la prolifération du conjonctif péricanalaire. Il faut donc penser que la sclérose du pancréas est habituelle et qu'elle pourrait être en rapport avec l'âge des sujets.

b) **Les infiltrations.** — Décrites d'abord par Clark (24 fois sur 26) puis par Seifert, Stinson et collaborateurs, elles représentent deux types : le type infectieux ou le type adipeux.

Pour Stinson, elles semblent plus fréquentes que la sclérose (51 pour 75 cirrhoses) et seraient surtout faites d'infiltrats inflammatoires.

Nous avons trouvé une adipose faible dans 5 cas sur 13. Aussi souvent, nous avons rencontré des infiltrats inflammatoires d'allure variable, soit en foyers soit en semis, composés le plus souvent de lymphocytes auxquels se joignent des éléments variables comme des plasmocytes, des histiocytes et des polynucléaires.

c) **Les vaisseaux.** — Seifert les trouve le plus souvent inaltérés, alors que Chabrol insiste sur la constance des lésions (base de son hypothèse étiologique) : pour lui, les lésions artérielles existent dans 100 % des cas, elles sont faites d'endartérites oblitérantes, d'artériosclérose; les veines présentent une dilatation avec des parois volumineuses et une dissociation des tuniques.

Nous n'avons trouvé que deux fois des dilatations veineuses (Obs. 2 et 20) et deux fois seulement une sclérose modérée périvasculaire (Obs. 4 et 5). Les autres cas sont absolument indemnes de toute lésion vasculaire.

2° **Le tissu exocrine.**

Nous étudierons séparément le parenchyme et les canaux.

a) **Le parenchyme exocrine.** — Nous avons étudié, en plus de la structure générale, la cytologie des cellules acineuses, ce qui nous a apporté des résultats intéressants. Chabrol avait déjà noté en 1910, une dégénérescence atrophique avec pycnose des cellules acineuses, contemporaine d'une dégénérescence graisseuse. Seifert note une atrophie dans 75 % des cas, une lipomateuse dans 40 %.

Structure générale. — Nous avons trouvé généralement une structure dense du tissu exocrine à grande richesse nucléaire. Dans les cas 1 et 6 il existe un œdème interstitiel qui rend la structure plus lâche.

Mais l'aspect le plus souvent rencontré est celui d'une glande en régénération. L'examen plus minutieux nous donne alors la solution de cette prolifération nucléaire.

— Cellules centro-acineuses. — Il existe en effet, une formidable abondance de cellules centro-acineuses. Nous l'avons rencontré de façon très marquée 8 fois sur 13. Les noyaux sont vésiculeux et clairs, ce qui les différencie des cellules fonctionnelles exocrines. Elles encombrent souvent le centre de l'acinus. Cette modification donne quelquefois une structure alvéolaire d'allure massive, à cellules petites et tassées, à grande richesse nucléaire, d'autres fois un aspect pseudo-adénomateux.

Acini. — Il ne présente guère de modifications importantes. Nous avons trouvé une hypotrophie acineuse dans quatre cas (Obs. 5, 6, 17, 18), une rare dilatation acineuse avec stase séreuse déjà signalée par Stinson et Baggenstoss, dans quatre cas. Dans deux autres cas nous avons trouvé une dédifférenciation dans le sens canalaire.

— Cytologie de cellules acineuses :

L'atrophie des cellules acineuses n'est pas constante; nous la trouvons dans 7 cas sur 13. Elle s'accompagne le plus souvent d'une vacuolisation du cytoplasme.

Les noyaux sont diversement modifiés. Dans 7 cas, il y a une pycnose très nette. Elle est quelquefois très marquée et donne à la coupe une structure en plage, d'aspect moucheté de certains champs histologiques.

La diminution plus ou moins grande de la substance **ergastoplasmique** est notée après coloration au bleu de toluidine dans 7 cas sur 13. Elle semble aussi se répartir sur certaines plages des coupes histologiques, ce qui donne des images plus claires de forme arrondie.

Les grains de sécrétion examinés au Mac Mannus ont été considérablement diminués dans 10 cas sur 13. Cette diminution atteint certaines fois 50 à 60 %; elle n'est pas forcément concomitante de la diminution de l'ergastoplasme, ce qui peut

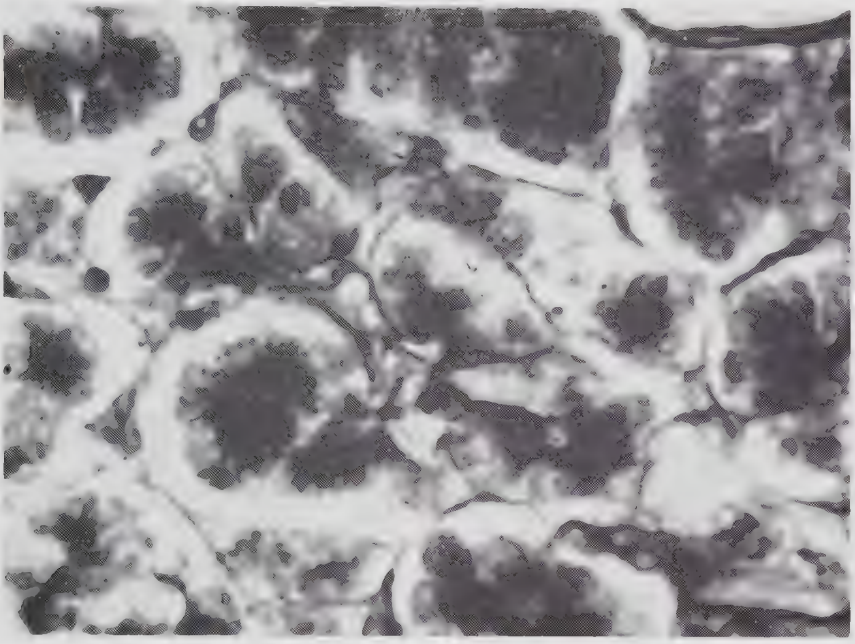

Fig. 1. — Pancréas normal: grains de sécrétion abondants aux pôles apicaux; cellules acineuses mises en évidence par le Mac Mannus. Les zones ergastoplasmiques sont en clair.

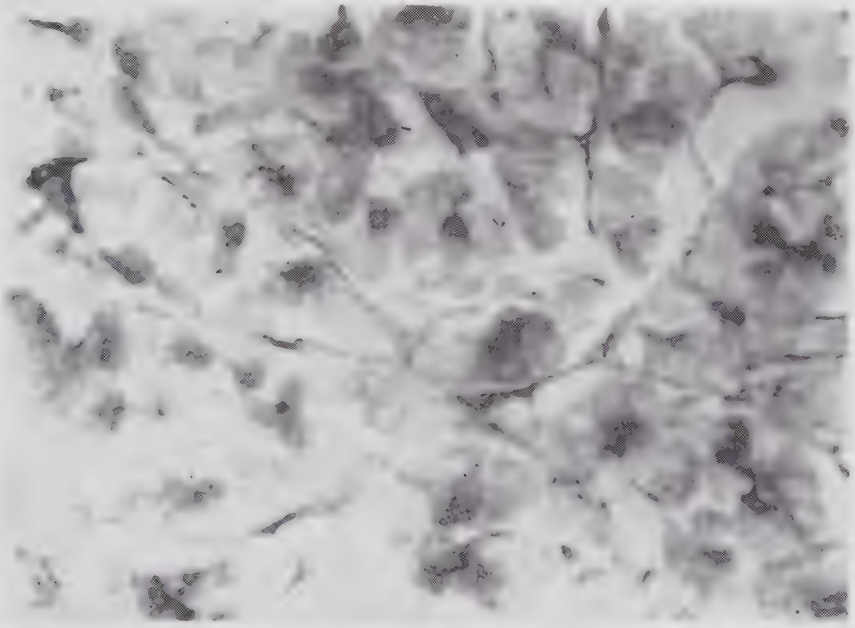

Fig. 2. — Pancréas de cirrhose; même technique. Ici les grains de sécrétion sont raréfiés ou absents.

faire penser que cet ergastoplasme représente une production séreuse pas forcément riche en pro-enzymes.

De ces diverses images, on peut conclure que le parenchyme exocrine est souvent touché dans les cirrhoses alcooliques : les modifications les plus fréquemment rencontrées sont l'atrophie et la pycnose des cellules acineuses associées à une diminution de l'ergastoplasme et des grains de sécrétion, en même temps que les cellules centro-acineuses présentent une réaction hyperplasique.

b) **Les canaux excréteurs.** — Pour certains auteurs, ce sont les lésions des canaux excréteurs qui seraient le plus spécifique; en particulier Poggempohl insiste sur la constance de la desquamation des épithéliums de ces canaux, cependant que Rössle comme Seifert pensent que ce sont des lésions cadavériques non spécifiques.

Dans nos observations, où le prélèvement pancréatique a été effectué dans les deux heures qui suivent le décès, nous avons trouvé deux fois (Obs. 5 et 6) une légère desquamation.

Nous n'avons pas trouvé les calcifications intracanalaires comme les ont décrites Kirshbaum et Shure dans 50 % de leurs observations.

L'épithélium des canaux s'est montré quelquefois modifié : papillaire dans les cas 2 et 6, bas et cubique dans le cas 17. Le plus souvent il est à tendance mucipare.

Quant à la structure générale des canaux, nous avons rencontré diversement des ectasies, isolées du type microkystique, ou bien côtoyant des atrésies et des rétrécissements de la lumière. Celle-ci présente souvent une stase muqueuse, et dans un cas (14) des signes de canaliculite (stase muqueuse et polynucléaires).

Dans les cas 1, 5, 15, 18, on trouve des réactions hypertrophiques du type néoformation, pouvant prendre un aspect

adénomateux, soit par pseudo-adénomatose canalaire, soit encore par pseudo-adénomatose tubulo-acineuse.

Rappelons ici la fréquence et l'importance de la fibrose canalaire en importants manchons fibreux.

3° Le tissu endocrine.

Son étude est rendue difficile par l'existence des diverses affinités tinctoriales des cellules des îlots de Langerhans. Aussi les résultats antérieurs n'apportent aucun renseignement à retenir.

Si en 1905, Carnot et Amet décrivent l'existence d'une dégénérescence légère des îlots de Langerhans, l'année suivante Carnot découvre déjà l'hypertrophie de ces îlots. Chabrol, en 1910, note une résistance prolongée de ces îlots et la seule lésion à retenir en est la dégénérescence graisseuse.

On ne peut tenir compte des résultats de Barbelet (1932) qui trouve une fibrose intra-insulaire dans 6 % de ses autopsies, car ce sont des cas correspondants à des cirrhoses associées à un diabète.

Les îlots de Langerhans colorés dans les 75 cas de cirrhoses de Stinson et collaborateurs, ne présentent pas de lésions particulières.

Dans l'étude du pancréas endocrine, nous envisagerons successivement la structure générale et la cytologie des îlots et ensuite la prolifération des cellules A extra-insulaires.

a) Les îlots de Langerhans :

1° Structure générale. — Les modifications que nous avons observées portent aussi bien sur le nombre des îlots que sur leurs aspects. Dans 8 cas nous avons trouvé une polynésie (augmentation du nombre des îlots) plus ou moins importante, à laquelle se joignent des images classiques de néoformation

insulaire (Obs. 4, 12, 15 et 17), c'est-à-dire de petits îlots moins bien délimités et paraissant souvent en continuité avec les acini exocrines.

A ces modifications du nombre, s'ajoutent des modifications de structure propre : aspect plus ou moins compact, irrégularité de tailles, que l'on range sous le terme d'anisonésie : nous avons trouvé en effet des îlots de divers types : îlots de petite taille du type compact (photo n° 3), îlots plus ou moins volumineux du type méandre (photo n° 4), à travées cellulaires larges ou étroites, et aussi des îlots intermédiaires. L'anisonésie est constante dans les 13 cas observés et elle n'est pas systématisée : on trouve diversement des îlots de types différents.

Le Collagène n'a pamais montré de lésion importante et notable.

2° Cytologie. — Les **cellules B** se sont montrées assez souvent modifiées, à savoir : hypertrophiques et avec des modifications de noyaux, anisocaryose et ballonisation. Les cytoplasmes sont abondants et clairs, les noyaux sont irréguliers, hypertrophiques, sans vacuolisation.

Les **cellules A,** lorsqu'elles ont été colorées ont toujours été en nombre supérieur à la normale (Ferner : 20 %). Leur taux est de 25 % dans les cas 6, 14 et 20; de 26 % dans le cas 6; de 27 % dans les cas 15 et 16; de 30 % dans le cas 2; de 40 % dans le cas 18. Il faut noter que ce sont des chiffres établis sur une coupe entière et que certains îlots présentaient une hyperplasie des cellules A au-dessus de 50 %. Leur cytologie n'est pas modifiée; elle présente la topographie habituelle à systématisation vasculaire (photos 3 et 4). Leurs grains de sécrétions sont denses, s'accumulant au pôle vasculaire, le noyau étant refoulé au pôle opposé.

En résumé, l'étude des îlots de Langerhans dans les cirrhoses alcooliques nous a montré une polynésie avec anisoné-

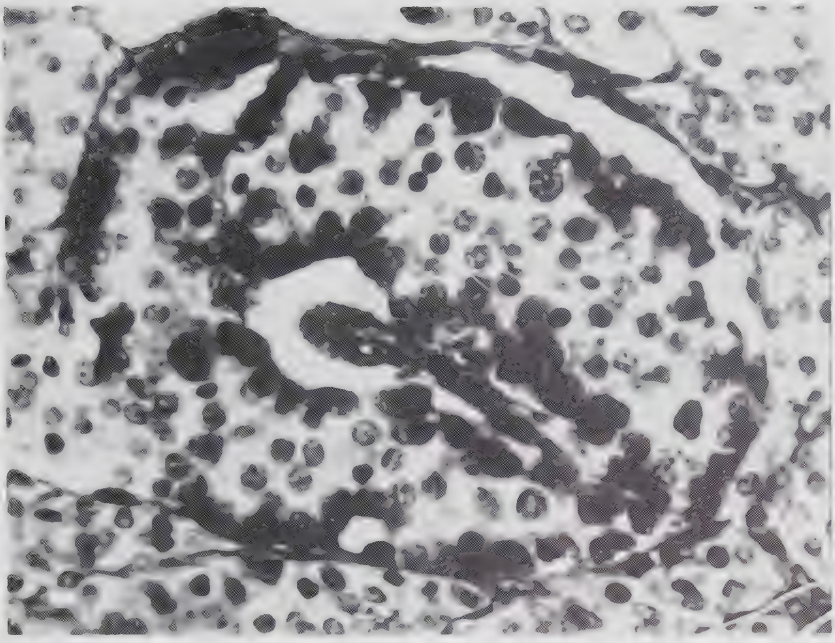

Fig. 3. — Ilots de Langerhans de type compact dans un pancréas de cirrhotique Azo-carmin. Nombreuses cellules A, figurées en noir, disposées le long des sinus capillaires.

Fig. 4. — Ilots de Langerhans évoluant vers le type méandre. En noir, cellules A en position fonctionnelle.

sie, une fréquente ballonisation des cellules B, et surtout une hyperplasie constante des cellules A insulaires.

b) **Les cellules A extra-insulaires.**

Alors qu'à l'état normal, ces cellules sont rares, isolées, réparties au hasard des acini, elles apparaissent au cours des cirrhoses avec beaucoup plus de fréquence. Cette prolifération prend vraiment le type d'une hyperplasie. Elle n'est pas constante, mais nous la trouvons dans 7 cas sur 12 étudiés par la coloration de Heidenhaim-Azan modifiée.

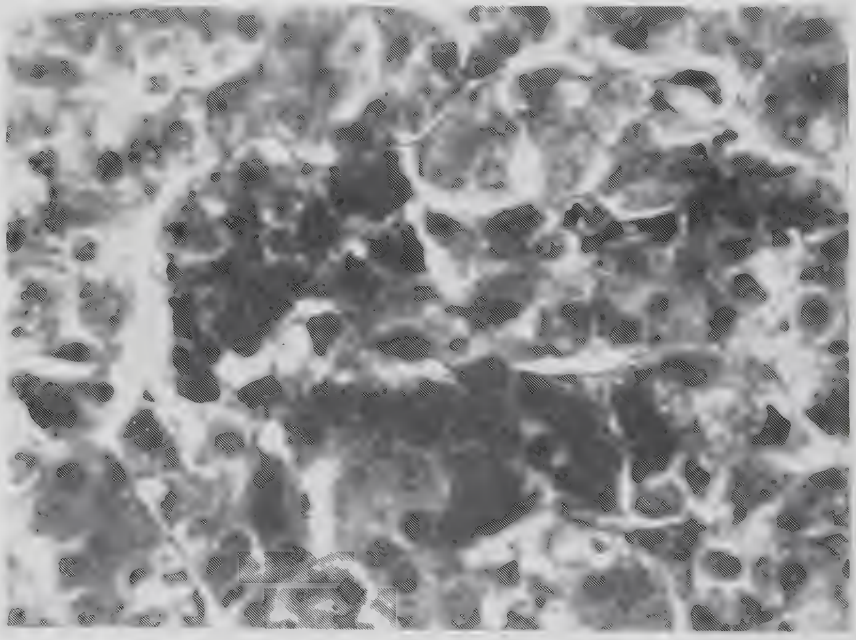

Fig. 5. — Azo-carmin. Amas irrégulier de cellules A extra-insulaires, apparaissant en foncé

Les clichés ont pu être réalisés
grâce aux subventions de l'Institut National d'Hygiène (Prof. Bugnard).

Elle est, soit très marquée soit plus modérée et se présente sous divers aspects : en foyers de pullulation intense, en bourgeonnement actif formant de petits amas ou des traînées irrégulières (photo n° 5), composées quelquefois de trois ou quatre celules. Leurs granulations sont moins denses et moins serrées que dans leurs homologues insulaires.

Cette hyperplasie a été très importante dans deux cas (16 et 17), importante dans trois (5, 6, 14), modérée dans deux (12 et 20). Notons que nous n'avons pas trouvé de modification des autres éléments du pancréas, en particulier des complexes neuro-insulaires de Van Campenhout.

En résumé, les images le plus souvent rencontrées dans le pancréas des cirrhoses sont donc : la sclérose péricanalaire, l'hypertrophie des cellules centro-acineuses, la dégénérescence des cellules acineuses avec diminution de l'ergastoplasme et des grains de sécrétion, la polynésie et l'hyperplasie des cellules A insulaires et extra-insulaires.

III. - IMAGE DYNAMIQUE DU PANCRÉAS DANS LES CIRRHOSES

Les divers auteurs qui ont étudié soit la chimie soit l'histologie du pancréas n'ont pas apporté de comparaison bien valable des divers résultats obtenus. Dans les travaux de Chabrol il n'y a pas d'étude chimique; dans ceux de Chiray et Lebon l'insuffisance pancréatique externe est comparée à deux cas de scléroses pancréatiques. Seifert remarque lui-même que les données diastasiques qui figurent au début de son étude sont sans aucune valeur.

Nous allons essayer de mettre en parallèle les divers résultats que nous avons obtenus.

1° L'insuffisance pancréatique externe est constante au cours des cirrhoses du foie.

L'insuffisance chimique est notable; elle intéresse globalement les trois enzymes. Les pouvoirs trypsique et lipasique sont au-dessous de la normale dans tous les cas; le pouvoir amylasique pancréatique est moins atteint, mais il faut compter les erreurs possibles dues à la déglutition de la salive. On peut conclure que l'insuffisance pancréatique externe est constante au cours des cirrhoses du foie et qu'elle est de plus, assez importante.

A cette chute incontestable des enzymes dans le liquide duodéno-pancréatique correspond l'image histologique d'une insuffisance fonctionnelle du parenchyme noble exocrine : atrophie et vacuolisation des cellules, pycnose des noyaux, diminution et inégalité de la répartition de l'ergastoplasme, dégranulation quasi-totale.

A quoi répond donc l'hypertrophie des cellules centro-acineuses ? Elle n'a pas d'expression chimique. Il semble que ce soit un processus de régénération acineuse qui n'aboutit pas à ses fins. C'est une régénération active mais hypofonctionnelle.

Pour illustrer cette image dynamique du pancréas externe dans les cirrhoses alcooliques, prenons un exmple : l'Obs. n° 6. Le pouvoir trypsique est de 3,75; le pouvoir lipasique, 39,5; le pouvoir amylasique, 241 mg. On trouve à l'histologie, des acini hypotrophiques, de tailles inégales, une hyperplasie des cellules centro-acineuses, une diminution de l'ergastoplasme et des grains de sécrétion de l'ordre de 60 %.

5° Les troubles glycémiques sont-ils en rapport avec les modifications du tissu endocrine ?

A la glycosurie légère, à l'augmentation des surfaces du triangle d'hyperglycémie provoquée, à l'élévation de la flèche d'hyperglycémie et à la restitution lente au niveau initial, pouvons-nous donner une réplique histologique ? Il ne semble pas que nous soyons en mesure de le faire, car le stade pancréatique n'est qu'un des chaînons du métabolisme des hydrates de carbone.

La polynésie, l'anisonésie, la ballonisation des cellules B, l'hyperplasie des cellules A, sont autant de facteurs dont il nous est impossible de donner une signification quant aux troubles glycémiques observés au cours des cirrhoses. Nous nous réservons de revenir sur cette question dans un chapitre de physio-pathologie.

CHAPITRE III

ESSAI PHYSIO-PATHOLOGIQUE

Dans ce chapitre, nous envisagerons quatre grands paragraphes :

A. — Le pancréas de l'alcoolique, dans lequel nous étudierons l'étiologie de la pancréatite rencontrée au cours des cirrhoses.

B. — La pancréatite de l'alcoolique est-elle cirrhogène ?

C. — Le rapport des parotides et du pancréas dans les cirrhoses alcooliques.

D. — Quel rôle attribuer aux modifications des cellules A.

A. LE PANCREAS DE L'ALCOOLIQUE.

Si une notion étiologique est établie depuis longtemps, c'est bien celle du rôle de l'alcool dans la pathogénie de la pancréatite chronique, puisque Friedreich, en 1878, affirmait déjà l'existence du « pancréas de l'ivrogne ». Cette étiologie est ensuite souvent soutenue; elle est basée sur des expérimentations diverses faisant intervenir l'alcool sur une portion quelconque du tube digestif : Kuwshinski (1888), Bayliss et Starling (1902), Fleig (1903), Egdahl (1907), Zitowitch (1905), Gzelt (1906), Davis (1911).

C'est ensuite que s'élaborent les diverses hypothèses pathogéniques dont les plus importantes ont été celles de Newman et Mehrtens (1932), de Myers et Keefer (1934), de Rich et Duff (1936), de Mac Gowan (1936), de Popper et Necheles (1942), de Carter (1945), de Lium et Maddock (1948), de Domzalski et Wedge (1948). Ces étiologies pathogéniques s'élaboraient sur le rôle exclusif de l'alcool, cependant que par ailleurs, certains auteurs étudiaient non plus le rôle de l'alcool lui-même mais celui de la carence qu'entraîne son abus.

Le rôle de l'alcool sur le pancréas est indéniable. Il est retrouvé de nombreuses fois dans l'étiologie des pancréatites chroniques et encore bien plus souvent dans celle des pancréatites aiguës. La fréquence de l'ivrognerie dans l'étiologie des pancréatites aiguës est classique; elle a été rencontrée souvent par Egdahl, Symmers, Mac Nie, Adams, Mac Whorter, Myers et Keefer. De la même manière, les antécédents alcooliques sont rencontrés avec une grande fréquence chez les porteurs de pancréatite chronique : Friedreich (1878), Fitz (1889), Opie (1902). Les statistiques de Comfort, Gambill et Baggenstoss (1946) fournissent dans 29 cas de pancréatites chroniques observées 78 % d'antécédents alcooliques, alors que la même année, Edmonson, Bellock et Mehl n'en trouvent que dans 39 % des cas. Phillips (1954) relève de nombreux antécédents alcooliques dans les pancréatites qu'il a pu observer.

Puisque le rôle de l'alcool est évident dans l'étiologie des pancréatites chroniques, par quel mécanisme intervient-il ?

1° Le rôle de l'alcool est-il direct ?

Gizelt suggère cette hypothèse à la suite d'expériences diverses : l'effet de l'alcool peut être obtenu sur le pancréas par sa présence dans le duodénum, une anse grêle, mais aussi dans un estomac ou un rectum isolé, de chien.

Il n'est pas évident que chez l'homme, les choses se passent de la même manière. C'est pourquoi Dreling, Richman et Fradkin, ont étudié le rôle d'une injection intraveineuse d'alcool éthylique sur la sécrétion externe du pancréas chez l'homme. Cette expérience leur permet de conclure que l'injection intra-veineuse d'alcool jusqu'à l'ébriété ne provoque pas d'augmentation ni de modification du volume de la sécrétion pancréatique, de son pouvoir amylasique ni de sa concentration en bicarbonate. Ils en déduisent que l'alcool n'a pas un rôle direct.

Peut-on envisager que si l'alcool n'a pas un rôle direct il puisse agir par d'autres mécanismes ?

2° Le rôle indirect de l'alcool.

Les hypothèses sont nombreuses, elles font appel soit au rôle de l'alcool sur le tube digestif, soit, et c'est plus vraisemblable, à la carence que provoque l'abus de son absorption.

a) Rôle de l'hypertension portale.

L'alcool provoque la cirrhose, la cirrhose entraîne l'hypertension portale. Celle-ci serait à l'origine de la pancréatite chronique. C'est là plus vieille des théories. Elle a surtout été étudiée par Chabrol à l'aide de la ligature de la veine porte. Elle provoquerait une périphlébite des vaisseaux pancréatiques qui serait suivie de sclérose.

La fibrose d'origine portale est aussi retenue par Gayet (1930), par Carter (1945), par Herbut et Tamaki (1946), Seifert (1951), tandis que Nakamura (1924) y voit plutôt la cause de l'atrophie parenchymateuse.

Cette conception est contredite très expressément par Rössle, Chobot et Glahn.

b) Origine toxique, hépatique.

Chabrol pense qu'il peut y avoir des anticorps d'origine hépatique qui agissent sur le pancréas soit directement, soit

comme le pense Seifert par voie rétrograde dans la veine porte. Ces anticorps naîtraient à la suite d'excitation du foie par des antigènes pancréatiques .

c) **Stimulation de la production de sécrétine.**

Cette hypothèse est à retenir pour donner une explication à l'expérience suivante : l'augmentation de la sécrétion pancréatique par l'administration d'alcool per os à des animaux (Kuwschinski), se produit aussi par l'action directe de l'alcool sur le duodénum (Bayliss et Starling, 1902 ; Zitovitch, 1905).

Cependant, Fleig, en 1903, estime que le problème n'est pas aussi simple : l'alcool agirait sur une substance contenue dans la muqueuse duodénale (proethylocrinine) pour en faire une substance active sur la sécréation pancréatique (éthylocrinine) dont l'action serait probablement humorale, peut-être réflexe.

d) **L'étape gastrique de l'atteinte pancréatique.**

C'est un stade supplémentaire à ajouter à l'hypothèse ci-dessus. L'alcool est un stimulus de la sécrétion gastrique (Gizelt). Le suc gastrique obtenu est alors riche en acide, pauvre en pepsine. L'acidité excite alors la production de sécrétine par le duodénum.

Newman et Meirtens, montrent, en 1932, que l'alcool agit sur les glandes gastriques par la production d'une substance semblable à l'histamine (celle-ci agirait directement sur le pancréas après résorption duodénale comme le pense Mac Kay, ou indirectement par la production de la sécrétine).

Pour Kuwschinski, les deux facteurs précédents (acidité et histamine) agissent ensemble sur la production de sécrétine.

Il est possible (Thomas) que l'histamine agisse par l'hypotension qu'elle provoque.

e) **Obstruction des voies excrétrices.**

Myers et Keefer, les premiers en 1934, attirent l'attention sur les lésions gastro-duodénales provoquées par l'alcool : congestion duodénale qui obstrue les canaux excréteurs dont les parois sont alors le siège d'inflammation. Ils proposent alors trois étiologies possibles de la pancréatite alcoolique : le rôle direct de l'alcool (qui n'est pas à retenir), la congestion duodénale qui obstrue les canaux, les reflux biliaires (Halsted) et duodénaux, provoqués par les vomissements fréquents et qui seraient responsables de la dilatation des acini.

En 1936, Mac Gowan, trouve après administration intraduodénale d'acide chlorhydrique et d'alcool, un spasme du sphincter d'Oddi, et si les doses sont plus importantes il se produit un œdème de la muqueuse duodénale et une papillite de l'ampoule de Vater.

La même année, Rich et Duff pensent que les lésions sont dues à une augmentation brutale de la pression dans les canaux; il semble que cette idée soit confirmée par les expériences de Popper et Necheles qui obtiennent une pancréatite après ligature des canaux excréteurs, clamping de l'artère duodéno-pancréatique suivis de l'injection intraveineuse de sécrétine. Lium et Maddock obtiennent les mêmes résultats après une excitation par la mécholine.

f) **La théorie de Dreiling, Richman et Fradkin.**

Ils reprennent l'idée défendue par Richman et Colp : la pancréatite chronique serait le résultat de la répétition de microhémorragies provoquées par la rupture des rameaux excréteurs. Cette rupture est sous la dépendance d'une surpression dans la lumière dont les deux facteurs essentiels sont une chasse pancréatique externe abondante (action de l'alcool sur la production de sécrétine, histamine) se heurtant à un obstacle (action de l'alcool sur la muqueuse duodénale, spasme du sphincter d'Oddi, obstruction du canal de Wirsung).

Il est probable que tous les facteurs que nous venons d'énumérer entrent pour une part plus ou moins importante dans la pathogénie de la pancréatite chronique; mais il semble qu'ils soient bien moins importants que la carence en acides aminés et le blocage enzymo-vitaminique que provoque l'abus d'alcool.

3° L'alcool et le rôle de la carence en acides aminés dans l'étiologie de la pancréatite chronique éthylique.

La carence en acides aminés est une question bien connue en pathologie générale. Déjà en 1936, Villaret avait attiré l'attention, non pas sur la carence en acides aminés que provoque l'absorption d'alcool, mais sur la carence en vitamines qui résulte de son abus et plus particulièrement des vitamines du groupe B.

Si on rappelle cette loi de physio-pathologie, « qui veut qu'un organe soit d'autant plus touché par l'absence de métabolites qu'il participe à leur élaboration » (Moretti), on est évidemment frappé par le rôle que peut avoir la carence en acides aminés sur l'étiologie des lésions pancréatiques; en effet, le pancréas intervient dans leur métabolisme (digestion), mais aussi il fabrique, avec eux, ses enzymes.

A l'appui de cette théorie, les expériences foisonnent. Citons les principales :

Friedman et Friedman (1945), Kristal (1947) nourrissent un lot de rats avec un régime carencé en protides; ils obtiennent une dégénérescence des acini pancréatiques, parallèle à l'apparition d'une stéatose hépatique.

— En 1946, Gullman et Gullman trouvent à l'examen du pancréas de rats nourris avec du petit lait, des images de dégénérescence kystique. En 1948, Lindsay et coll. nourrissent 13 chiens avec des régimes riches en lipides, pauvres en protides. Ils trouvent dans onze cas une image de pancréatite chronique et de stéatose hépatique.

Le blocage du métabolisme de la méthionine, provoqué par l'administration d'éthionine, donne les mêmes images (Farber et Popper; Goldberg, Chaïkoff et Dodge [1950]).

La même année, Vechelmi, en donnant comme seule source d'acides aminés du jaune d'œuf à des rats, obtient une dislocation du pancréas externe avec tendance à la dilatation microkystique; cette image précède la stéatose hépatique.

— En 1950, Russel et coll. notent une diminution des enzymes pancréatiques chez les poulets carencés en tryptophane.

L'étude récente de Verne et Herbert (1953) nous montre combien, par des analyses cytologiques, le pancréas est atteint dans les régimes de carence.

Il semble donc que le facteur le plus important dans la pathogénie de la pancréatite soit la carence en acides aminés.

Comment l'alcool joue-t-il un rôle dans cette carence ?

Richet s'exprime de la manière suivante : « La cirrhose est une pluricarence », et c'est une conception classique.

On sait que l'alcoolique passe par plusieurs phases dans sa malnutrition; d'abord, il boit et il mange, puis l'abus de l'alcool étant une cause fréquente d'anorexie, il ne mange plus mais il continue à boire; ensuite, il ne fait plus que boire.

Il faut aussi mettre en cause le facteur social : nous l'avons fréquemment rencontré; le sujet qui a peu d'argent préfère l'utiliser en boissons alcoolisées plutôt qu'en alimentation protidique.

L'alcool provoque donc une carence d'apport. Il faut y ajouter les carences d'utilisation dues à l'alcool lui-même : gastro-entérite alcoolique qui est fréquente.

Il est donc nécessaire d'insister sur le rôle que joue l'alcoolisme dans la carence en acides aminés; ce qui nous permet

de rapprocher l'insuffisance pancréatique des cirrhotiques de celle des syndromes plus particulièrement étiquetés « de carence ».

Quelles sont donc les images pancréatiques des syndromes carentiels ?

1° La pancréatite alcoolique et le pancréas des syndromes carentiels.

L'insuffisance fonctionnelle et histologique du pancréas externe a été fréquemment rencontrée au cours de ces syndromes.

Des images identiques aux lésions décrites à propos des cirrhoses, associées à la chute des enzymes pancréatiques, ont été rencontrées dans le kwashiorkor et les stéatoses tropicales, dans les dénutritions, dans les syndromes carentiels post-gastrectomie.

a° Le pancréas dans le kwashiorkor et les stéatoses tropicales :

Normet (1937) semble être le premier à avoir noté l'existence d'une atteinte pancréatique chez les sujets atteints de bouffissure d'Annam.

M. Carvalho et coll. (1947) ont trouvé dans le kwashiorkor une insuffisance souvent fréquente et quasi-totale des enzymes pancréatiques. Cette chute des ferments semble précéder l'apparition de la stéatose. Des résultats identiques ont été rapportés par Thompson et Trowell, Camain et Pierchon.

Quant à l'image histologique d'insuffisance fonctionnelle pancréatique, elle a été de nombreuses fois remarquée : dans le kwashiorkor par Davies (1948), dans le « fatty liver disease » par Waterlow (1948), et dans d'autres syndromes stéatosiques par Hartz (1949), Thompson et Trowell (1952). Il semble que l'évolution de l'atteinte pancréatique se fasse en deux phases : d'abord, il se crée une atrophie des cellules acineu-

ses avec dégranulation (Davies, Waterlow, Veghelyi, Thompson et Trowell), puis dans un deuxième stade l'atrophie cellulaire fait place à une dédifférentiation canalaire (Hartz) et à une sclérose variable (Davies, Manson-Bahr), cependant que cette sclérose n'a pas été retrouvée par Hartz, ni par Camain et Pierchon.

Les lésions de l'appareil endocrinien pancréatique ont été rarement décrites. Davies, Hartz notent une anisonésie banale, Camain et Pierchon une polynésie dans un tiers des cas.

On peut donc dire que l'étude du pancréas des cirrhotiques se rapproche énormément de celle du pancréas dans les stéatoses tropicales.

b) **Le pancréas des dénutris :**

En 1948, Veghelyi rapporte le résultat des observations qu'il a pu faire durant le siège de Budapest. L'examen du suc pancréatique des enfants privés de lait a montré l'importance et la constance de la chute de ses enzymes, avant toute atteinte des protides sanguins et du foie. Si la carence se prolonge apparaît secondairement la stéatose. Mais, si on donne du lait aux enfants pendants quelques jours la valeur des enzymes est rapidement remontée à un chiffre normal. Chez les enfants qu'il a pu autopsier, l'insuffisance chimique pancréatique correspondait à des cellules acineuses petites avec une dégranulation totale; la sclérose est d'autant plus importante que la malnutrition a duré plus longtemps.

Le pancréas des dénutris est donc comparable à celui des stéatoses tropicales comme à celui des cirrhoses alcooliques.

c) **Le pancréas dans le syndrome carentiel des gastrectomisés :**

On sait que fréquemment, quelques mois à six ans après l'intervention, les gastrectomisés présentent un syndrome comparable à celui des dénutris.

Dans de tels syndromes, l'insuffisance pancréatique externe a été retenue par Cattan et coll. pour une des causes les plus importantes de l'étiologie de ce syndrome. Elle a été observée en 1952 par Bonnin, Moretti et Péne.

Elle correspond histologiquement à une sclérose pancréatique (Cattan) et plus particulièrement péricanaliculaire (Hellemand). Récemment, Moretti et Geyer ont repris l'étude de ce syndrome à propos de quatre nouveaux cas; ils concluent : à l'importante diminution des ferments pancréatiques concomitante à des modifications histologiques importantes : pycnose nucléaire, diminution de l'ergastoplasme et dégranulation quasi totale des cellules acineuses, en même temps qu'une hyperplasie des cellules A. C'est l'image dynamique typique que nous avons rencontrée chez nos cirrhotiques.

En conclusion. — Devant l'accumulation de tant de similitudes entre les lésions chimiques et histologiques rencontrées au cours des divers syndromes carentiels et au cours de la pancréatite alcoolique, on est en droit de penser que leur pathogénie relève d'une cause semblable : la carence en acides aminés ou, du moins, le déséquilibre nutritionnel.

Il se construit un cercle vicieux : la carence en acides aminés provoque une chute des enzymes et des lésions microscopiques, elles-mêmes responsables de la carence d'utilisation des protides.

B. LA PANCREATITE DE L'ALCOOLIQUE EST-ELLE CIRRHOGENE ?

C'est une question à laquelle nous ne sommes pas encore en mesure de répondre affirmativement.

Ce que l'on sait surtout, c'est que l'insuffisance pancréatique est une cause de stéatose, mais on connaît les difficultés

que l'on rencontre pour donner une explication à la transformation de celle-ci en cirrhose.

Dans les chapitres précédents nous avons établi que l'alcool (surtout par la carence des acides aminés) provoque une insuffisance pancréatique. Ces lésions sont-elles capables de provoquer une lésion hépatique ? Quels sont les arguments en faveur de cette hypothèse; ils sont essentiellement de deux ordres : arguments expérimentaux sur l'animal, arguments biologiques chez l'homme.

1° Les arguments expérimentaux.

Ils se proposent d'apporter une solution aux stéatoses provoquées par une insuffisance pancréatique expérimentale. On en trouve un résumé dans le travail récent d'Aubertin (1952) : la stéatose expérimentale après pancréatectomie a été obtenue par Fischer (1924), Mauriac et Aubertin (1929), Mac Leod (1929), Hershey (1930), Best (1932). Cette stéatose a été suivie de cirrhose dans les cas de survie de 2 à 4 ans, et a régressé par l'adjonction au régime des animaux en expérience de pancréas cru (Mac Leod), de pancréatine (Mauriac et Aubertin), de lécithine (Hershey), de suc pancréatique (Montgomery) et d'extraits pancréatiques (Dragstedt et Santenoise). Il va sans dire que dans ces expériences les animaux recevaient une dose quotidienne d'insuline.

L'expérimentation (malgré les travaux nombreux sur le facteur lipocaïc) reste ouverte pour savoir la part qui revient au pancréas externe plutôt qu'au pancréas interne dans l'obtention de la stéatose hépatique des pancréatectomisés.

De toute façon, il semble que le rôle du pancréas externe ne puisse être exclu. Les expériences de Ralli (stéatose hépatique obtenue par ligature du canal excréteur pancréatique) et celles de Montgomery, Entenman et Chaikoff, permettent de penser qu'il existe dans « les produits de sécrétion externe

du pancréas une substance qui inhibe l'infiltration graisseuse exagérée du foie ». Cette possibilité est vivement contredite par Dragstedt et ses élèves.

Pourquoi le facteur de Dragstedt, obtenu à partir du pancréas cru, ne serait-il pas autant en rapport avec les sécrétions externes plutôt qu'internes ? Il est préparé à partir d'un pancréas total et non des îlots de Langerhans. Il peut aussi bien contenir les substances cytologiques des cellules A que des cellules acineuses. D'ailleurs, Dragstedt et Van Prohaska remarquent eux-mêmes que l'extrait de pancréas cru agissant, si on le fait bouillir, son action sur la stéatose hépatique disparaît, et on sait combien les substances enzymatiques sont sensibles à la chaleur. Pourquoi le principe actif lipocaïc ne serait-il donc pas constitué par les pro-enzymes pancréatiques contenus dans les cellules acineuses ? On peut d'ailleurs faire remarquer que ce produit spécialisé par divers laboratoires, s'utilise par voie orale et seulement par cette voie.

Que le facteur lipocaïc existe ou non, on ne peut nier le rôle de l'insuffisance pancréatique externe expérimentale dans l'étiologie de la stéatose hépatique.

2° Les arguments biologiques.

Ils découlent des observations que Veghelyi a pu faire durant le siège de Budapest.

La chute des enzymes est primitive; elle précède l'installation des troubles humoraux et la stéatose hépatique. Cette chute précoce, pré-stéatosique est aussi observée par M. Carvalho et par Thompson et Trowell. Il semble qu'elle soit constante dans les syndromes stéatosiques tropicaux. D'autre part, ces syndromes répondent mal au traitement lipotrope, alors qu'ils guérissent par l'administration du lait écrémé : celui-ci contient, en effet, de la lacto-albumine qui est une des rares protéines à pouvoir être scindée directement par l'érepsine intestinale. De cette façon, le pancréas reçoit de nouveaux

acides aminés qui lui sont indispensables à la construction de la formule moléculaire de ses enzymes, et le malade guérit. On peut d'ailleurs faire remarquer que le taux des enzymes augmente rapidement après le début du traitement.

A la lumière de ces arguments, il semble bien que l'on puisse être de l'avis de Moretti : « La constance de l'atteinte pancréatique et sa précession sur la stéatose hépatique, le fait que la thérapeutique entraîne d'abord le relèvement du taux des enzymes pancréatiques, nous inclinent à penser que la lésion pancréatique, directement créée par la carence protidique, entraîne secondairement l'hépatose graisseuse. »

Nous pouvons rapporter, pour compléter ces arguments, une de nos observations. C'est celle du cas n° 3 (pré-cirrhose). Au moment où l'examen pancréatique a été effectué, il y a une chute accentuée de la lipase et de l'amylase. Il est alors indemne de cirrhose, et la ponction biopsie faite en même temps montre des travées disloquées et des cellules modérément altérées, quelques-unes clarifiées prenant le type prés-téatosique. Il s'agit bien d'une pré-cirrhose alcoolique : alcoolisme avoué, foie volumineux et douloureux, oligurie avec urines foncées, imprégnation nerveuse, auxquels se joignent des modifications importantes des tests hépatiques et des protides sanguins. Si la trypsine a une valeur normale il faut penser que le malade avait déjà reçu les premiers éléments de la thérapeutique et qu'il était peut-être en train de régénérer ses enzymes. Il est bien évident que dans un tel cas qui allait sombrer dans la cirrhose, la chute des enzymes a été précessive de la stéatose.

3° Comment l'insuffisance pancréatique joue-t-elle un rôle dans l'étiologie de la cirrhose ?

Il est évident que l'insuffisance pancréatique ne joue pas un rôle exclusif dans cette pathogénie.

A la lumière des travaux récents, on peut dire grossièrement que la stéatose hépatique est le résultat du dépôt de triglycérides au niveau du foie. Ceux-ci ne peuvent sortir du foie que sous la forme de phospholipides. Mais pour faire la synthèse de ces phospholipides, le parenchyme hépatique a besoin de choline. « Si elle vient à manquer, le transport des graisses se trouve pertubé : les lipides s'accumulent et finissent par provoquer une infiltration graisseuse du foie » (Tayeau).

C'est un schéma approximatif, mais il nous permet de penser que l'insuffisance pancréatique externe puisse avoir un rôle dans la carence hépatique en choline, et par ce fait, dans l'étiologie de la stéatose. En effet, la trypsine est l'enzyme protidolytique le plus actif dans le tube digestif. Son insuffisance ne permet pas aux polypeptides de libérer de la choline ou les produits de son anabolisme (méthionine, facteurs lipotropes).

On voit combien il est difficile de systématiser le problème étiologique de la cirrhose et on peut penser comme Vague (1954) que la « constitution éventuelle du cercle vicieux entre les troubles nutritifs initiaux, la cirrhose et les troubles secondaires à la cirrhose elle-même, est en définitive la raison de l'évolution fatale », mais il ne faut pas oublier le rôle important de l'insuffisance pancréatique dans l'installation des stéatoses et plus particulièrement celui de l'insuffisance du pancréas externe.

C. — PAROTIDES ET PANCREAS DANS LES CIRRHOSES.

Il est intéressant de noter qu'à l'insuffisance externe de la glande pancréatique correspond une hyperplasie fonctionnelle des parotides.

Il ne convient pas ici de développer un tel sujet qui a fait l'objet de travaux récents de Bonnin, Moretti et Geyer

sur les grosses parotides des cirrhoses alcooliques. Rappelons brièvement l'image dynamique de la parotide dans les cirrhoses et comparons-là à celle du pancréas dans les mêmes cas.

Les grosses parotides se rencontrent avec une fréquence assez marquée au cours des cirrhoses. L'examen histologique de telles glandes montre des images d'aspect aquipare (aspect de glandes muqueuses) avec, dans des secteurs divers, une hypertrophie des cellules et des acini avec une « exagération caricaturale du cycle sécrétoire » correspondant « à une alternance fonctionnelle nettement tranchée entre les divers territoires glandulaires ». On trouve ainsi des plages du type zymogène du type séreux et du type aquipare. En somme, c'est une image d'hyper-activité avec hyperplasie et hypertrophie des éléments cellulaires.

Parallèlement à cette histologie d'une vive activité, le dosage des ferments amylasiques a été effectué. Nous avons fait une partie de la recherche des activités fermentaires de l'amylase salivaire, concernant les cirrhoses s'accompagnant de grosses parotides. Le pouvoir enzymatique a toujours été très élevé dans ces cas, que ce soit par la méthode de Wohlgemuth ou de Babin. Il a été le plus souvent supérieur à 4.096 u. Wohlgemuth (limite supérieure physiologiquement normale). La plupart du temps, il a été aussi supérieur à 1.327 mmg de maltose (moyenne du pouvoir amylasique salivaire normal).

Rappelons que dans les cirrhoses qui sont observées pour ce travail, le dosage de l'amylase salivaire n'a donné qu'un seul résultat au-dessous de la normale (obs. n° 3, pré-cirrhose), un seul au-dessous de la moyenne normale mais dans les limites physiologiques (obs. n° 8). Dans tous les autres cas, il a été nettement supérieur à la limite supérieure physiologiquement normale (1.364 mmg) avec un taux moyen de 1.468 mmg.

On peut donc conclure que la parotide présente une image dynamique d'hyper-activité au cours des cirrhoses alcooliques.

Quels sont les rapports de l'image dynamique parotidienne (hyper-activité) et celle du pancréas (hypo-activité) au cours des cirrhoses alcooliques ?

La « parotidose » des cirrhotiques relève probablement d'une pathogénie carentielle, comme la pancréatite des alcooliques.

A la chute de l'amylase pancréatique correspond une augmentation du pouvoir amylasique salivaire. A l'image d'hypertrophie acineuse parotidienne correspond une dégénérescence atrophique des cellules pancréatiques externes.

Que doit-on conclure ? Qu'il y a probablement une étroite relation entre ces deux entités histo-physiopathologiques. La chute de l'amylase pancréatique est-elle la cause d'une réaction hyperplasique de la part des glandes salivaires pour pallier ce déficit ? Le problème est certainement plus complexe; car si le pancréas n'a pas d'acides aminés pour faire ses enzymes, la parotide n'en a pas plus pour faire son amylase. Il faudrait donc admettre que l'amylase salivaire « réactionnelle » ne soit pas de même composition que l'amylase pancréatique. A cette hypothèse nous pouvons apporter un argument assez singulier; il est d'ordre histo-chimique : au Mac Mannus, les grains de sécrétion dans la parotide et dans le pancréas sont de morphologie différente; dans les cellules acineuses pancréatiques, les grains sont très fins (alors qu'ils correspondent à au moins trois pro-enzymes, dont l'amylase), alors que des grains de cellules parotidiennes aux stades zymogène et séreux sont très gros. C'est un problème d'histo-chimie qui demande une expérimentation plus précise, mais il y a peut-être là la source d'une explication des relations pancréatico-parotidiennes dans les cirrhoses alcooliques.

On peut simplement dire qu'avec l'insuffisance pancréatique des cirrhotiques existe une hyperplasie fonctionnelle des parotides, et qu'une interaction de ces deux glandes est probable.

D. QUEL ROLE ATTRIBUER AUX MODIFICATIONS DES CELLULES A ?

Nous avons vu qu'au cours des cirrhoses alcooliques, les modifications des cellules A sont constantes. A l'hyperplasie insulaire, allant de 25 à 40 % (50 % dans certains îlots), se joint dans sept sur treize cas une hyperplasie extra-insulaire.

Quelle signification donner à une telle image ? Est-elle responsable des troubles du métabolisme glucidique et alors il faut accorder aux cellules A un rôle hormonal, ou bien sont-elles autre chose ?

Rappelons que les troubles glycémiques rencontrés au cours des cirrhoses sont essentiellement la petite glycosurie et l'agrandissement du triangle d'hyperglycémie.

Eliminons de suite le rôle des cellules B insuliniques, qui n'ont montré dans les cirrhoses que quelques modifications nucléaires (ballonisation et anisocaryose), leurs grains de sécrétion n'étant pas modifiés.

Il faut alors débattre le problème de la possibilité qu'ont les cellules A de jouer un rôle dans ces troubles.

1° Cellules A, facteur lipocaïc et glucagone.

Actuellement, deux théories se partagent les faveurs de divers auteurs quant à apprécier le rôle hormonal des cellules A. Pour certains (théorie de Dragstedt) ces cellules produisent le facteur lipocaïc (anti-stéatosique) ; pour d'autres (Ferner) elles sécrètent une contre-insuline : le glucagone.

Le problème est difficile à résoudre et nous n'avons pas l'intention d'y apporter une solution. Pour montrer combien il faut être prudent dans l'estimation d'un rôle possible des cellules A, citons deux séries d'expériences qui répondent chacune, à l'une des théories ci-dessus :

Verne (1949) par l'administration d'extrait d'amanite phalloïde à l'animal, provoque une stéatose hépatique. L'anatomie pathologique du pancréas montre alors une disparition totale des cellules A (l'extrait d'amanite phalloïde serait pour les cellules A ce qu'est l'alloxane pour les cellules B).

Gaede provoque une atrophie des cellules acineuses par ligature des canaux pancréatiques; il injecte alors de l'alloxane qui détruit les cellules B. Il fait alors deux constatations : la première, c'est que la persistance des cellules A coïncide avec une importante stéatose hépatique, la deuxième, c'est qu'il peut extraire du pancréas restant (fait presqu'exclusivement de cellules A) une substance hyper-glycémiante.

Voilà donc deux expériences qui semblent valables, et ne permettent pas de conclure à un rôle défini des cellules A.

a) Si on admet alors un **facteur anti-stéatosique,** quelle valeur a l'hyperplasie des cellules A dans les cirrhoses ? Deux réponses sont possibles :

1° L'hypertrophie A est une réaction de défense à la stéatose hépatique; dans une première phase le pancréas, pour réagir à la stéatose, doit élaborer le facteur lipocaïc en grande quantité et il hyperplasie ses cellules A. Puis, cette hyperplasie est insuffisante et la stéatose s'installe.

2° Le facteur lipocaïc n'est pas sécrété par les cellules A, car l'hypertrophie de ces cellules est rencontrée parallèlement à d'importantes stéatoses hépatiques.

b) Si, au contraire, on considère les cellules A comme sécrétrices d'un **facteur hyperglycémiant,** on peut penser facilement que leur hyperplasie soit à l'origine des troubles glycémiques observés au cours des cirrhoses.

Si l'on n'admet pas que l'hyperplasie A soit une réaction du pancréas à la stéatose hépatique, que signe-t-elle ? C'est ce que nous allons essayer d'étudier dans le chapitre suivant.

3° Hyperplasie A, réaction focale à une agression non spécifique.

a) **Hyperplasie A et agression :**

L'hyperplasie des cellules A' de même que la polynésie et la macroanisonésie se rencontrent dans les affections les plus diverses et après les agressions les plus variées.

Hinteregger les note chez le rat et le cobaye soumis au jeûne et à l'inanition. Sendrail évalue à égalité les pourcentages des cellules A et des cellules B insulaires pendant la gestation, alors que dans les mêmes circonstances, Hinteregger trouve beaucoup plus de cellules A que de B.

Theret trouve 50 % des cellules A dans les îlots de Langerhans de rongeurs castrés, de même que Champy. Theret poursuit ses expériences avec des agressions variées sur le symphatique pelvien (1952) : cautérisation unilatérale du ganglion prostato-vésiculo-déférentiel, phénolisation unilatérale de l'artère spermatique ou du déférent, ligamentopexie d'un testicule. Et il trouve dans tous les cas des résultats superposables à ceux obtenus sur les castrats. Des taux moins importants, mais valables, sont obtenus par excitation du plexus du pédicule rénal ou du ganglion thyroïdien par le même auteur.

Moretti et Geyer, en 1955, trouvent les même images dans les syndromes carentiels post-gastrectomie.

Devant une telle diversité de causes possibles dans l'étiologie de l'hyperplasie des cellules A, on peut penser que c'est une réaction locale, à une agression quelconque non spécifique. Cette non spécificité de l'agression ayant d'ailleurs été mise en évidence par Theret, par l'injection sous-cutanée d'acide chlorhydrique à des doses diverses et plus ou moins prolongées, faisant ainsi varier l'agression dans sa qualité et dans les temps de son application.

En est-il de même dans les cirrhoses alcooliques ? On est en droit de le penser, d'autant plus que les hypophyses des cirrhotiques présentent des modifications en cette faveur.

b) **Hyperplasie A, et éosinophilie hypophysaire dans les cirrhoses alcooliques :**

L'hyperplasie des cellules éosinophiles de l'hypophyse antérieure se rencontre au cours d'affections diverses; elle est une des images histologiques classiques des syndromes réactionnels aux agressions non spécifiques.

Les rapports entre cette éosinophilie et l'hyperplasie des cellules A pancréatiques semblent bien établis puisque Herlant (en 1955) provoque d'une manière élective une hyperplasie des cellules A du pancréas par l'injection aux rats d'une suspension de granules acidophiles d'hypophyse obtenue par centrifugation. Cette réaction peut d'ailleurs être reproduite par l'administration d'hormone somatotrope purifiée.

Chez nos cirrhotiques, nous avons aussi trouvé cette réaction hyperplasique des cellules A, concomitante à une hyperéosinophilie hypophysaire : elle est de 40 à 50 % pour l'hypophyse de l'observation n° 20 (hyperplasie assez importante des cellules A extra-insulaires avec 25 % de cellules A insulaires), de 45 % pour l'observation n° 2 qui présente jusqu'à 50 % de cellules A dans ses îlots, de 55 % dans l'observation n° 18 (avec 40 % de cellules A insulaires).

Il est donc permis de dire que nos cirrhotiques présentent une hyperéosinophilie de l'hypophyse antérieure, ce qui nous permet de penser que la concomitance hyperplasie A-éosinophilie hypophysaire est un argument supplémentaire qui nous laisse croire que l'hyperplasie A est une réaction non spécifique à une agression quelconque.

c) **L'hyperplasie des cellules A semble bien être une réaction focale à une agression non-spécifique, l'alcool pouvant jouer le rôle d'une agression.**

3° D'où viennent les cellules A hyperplasiées ?

Sans rappeler la théorie du balancement de Laguesse, il semble intéressant de noter que certains auteurs ont pu isoler des termes de passage entre les diverses cellules pancréatiques externes et internes. C'est ainsi que Tusques a décrit au contact des îlots, des cellules exocrines à polarité inversée, tandis que Sendrail et Bazex ont montré qu'il existait des formes de passage entre les cellules à mucus des grands canaux exocrines et les cellules insulaires. Hickel et Normann pensent plutôt que ce sont les cellules centro-acineuses qui évoluent vers le type langerhansien, et Feyter propose à l'origine des cellules insulaires, une métaplasie des cellules cubiques des canalicules de petits calibres.

Thieret, après l'injection d'acide chlorhydrique à l'animal à des doses croissantes, décrit des stades de passage à partir des cellules acineuses exocrines et les cellules A.

Mais il est difficile de reporter ces observations à l'homme.

Dans nos observations, nous n'avons pas trouvé les termes de passage, mais simplement une hypertrophie des cellules centro-acineuses, sans rapport semble-il avec les cellules A extra-insulaires. Celles-ci naissent le plus souvent aux alentours des acini et des canaux en petits bourgeons ou en amas. Certes on ne peut pas conclure que les cellules A hyperplasiées naissent sûrement du tissu exocrine, mais il est fort probable qu'il en soit ainsi.

CONCLUSIONS

1° L'étude du pancréas dans les cirrhoses alcooliques montre la constance de l'importance de l'atteinte pancréatique.

2° L'examen biochimique et histophysiologique a été effectué, en partie, par des méthodes originales.

Il nous a permis d'avoir une image dynamique du pancréas aussi bien endocrine qu'exocrine.

3° Bien que les résultats antérieurs aient été divergents, les pancréas des sujets que nous avons observés étaient constamment touchés.

A la chute, totale le plus souvent, des enzymes pancréatiques correspond une image histologique de dégénérescence atrophique des cellules acineuses, avec pycnose de leur noyau, en même temps qu'une diminution de l'ergastoplasme et l'absence souvent totale de grains de sécrétion. Il s'y ajoute une sclérose de caractère variable, prédominant dans les régions péricanaliculaires. Sa valeur est discutée.

4° A cette atrophie du pancréas externe correspond une hyperplasie fonctionnelle parotidienne et une augmentation du pouvoir amylasique de la salive (possibilité d'un balancement physiopathologique).

5° On ne peut pas dire que les troubles du métabolisme des hydrates de carbone observés (augmentation de la surface du triangle d'hyperglycémie) soient en rapport avec l'image

histologique du pancréas endocrine : polynésie avec macro-anisonésie, hyperplasie des cellules A insulaires et extra-insulaires.

6° L'alcool ne semble pas avoir d'action directe sur l'apparition de la pancréatite chronique; il convient plutôt d'incriminer la carence en acides aminés, ce qui la rapproche de celles observées dans le Kwashiorkor, dans les dénutritions et les syndromes carentiels des gastrectomisés.

7° Le rôle de l'insuffisance pancréatique doit être envisagé dans la pathogénie des cirrhoses. La chute des ferments ajoute, aux troubles d'apport et d'absorption, un déficit encore plus important d'acides aminés (la trypsine, insuffisante ne pouvant les libérer des protéines).

8° L'hyperplasie des cellules A est souvent concomitante d'une importante stéatose hépatique. C'est une objection à la possibilité qu'auraient ces cellules de sécréter le facteur lipocaïc (si on admet son existence).

9° Chaque fois que les cellules A ont été mises en évidence, elles sont apparues en nombre supérieur à la normale, dans les îlots de Langerhans, et à l'extérieur des îlots, dans le tissu exocrine.

On peut penser qu'elles signent un processus de néogénèse; comme elles s'accompagnent d'une éosinophilie hypophysaire, et qu'elles se rencontrent après des excitations variées, il semble plus probable qu'elles soient une réaction locale à une agression quelconque.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes Condisciples je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes Confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu : Le Doyen : R. SIGALAS.

Vu : Le Président du Jury
H. BONNIN.

Vu et permis d'imprimer,
Bordeaux, le 21 Novembre 1955
Le Recteur :
E. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

1. Adams (A.-R.-D.) et Bouloux (F.). — Sudden death from pancreatic hemorrhage. *Lancet*, 1933, *2*, 1034-1035.

2. Agren (G.) et Lagerlöf (H.). — The pancreatic secretion in mon after intravenous administration of secretin. *Acta Medica Scandinavica*, 1936, *90*, n° 1, 1-30.

3. Agren (G.), Lagerlöf (H.) et Buglund (H.). — The secretine test of pancreatic function in diagnosis of pancreatic diseases. *Acta Med. Scand.*, 1936, *90*, 224-271.

4. Andersen (D.-H.). — The present diagnosis and therapy of cystic fibrosis of the pancreas. *Proc. of the Royal Soc. of Medecine*, 1948, *42*, n° 1, 25-32.

5. Aubertin (E.). — Les cirrhoses du foie. Les monographies, 1952, n° 24, 48-50.

6. Babin (R.), Mesnard (P.), Geyer (A.), Delmon (G.). — Titrage des amylases salivaires. C.R. Société de Chimie Biologique de France. Réunion de Bordeaux, 16 nov. 1955.

7. Bamann (E.) et Myrback (K.). — Die Methoden der Fermentsforschung. Thiene, Leipzig, 1940. Academic, New York, 1945.

8. Bargy (R.). — Insuffisance pancréatique externe étudiée par l'évaluation de l'activité fermentaire dans le liquide duodénal. Thèse Paris, 1926, n° 249.

9. Barrelet (J.). — Les glandes à sécrétion interne dans la cirrhose hépatique. *Ann. d'Anat. Pathol.*, 1932, 9, 385-403.

10. Bayliss (W.-M.) et Starling (H.-E.). — Mechanism of pancreatic secretion. *Journ. Phys.*, 1902, *28*, 325-353.

11. Benrekassa (R.). — Contributions à l'étude de l'exploration fonctionnelle dans l'insuffisance pancréatique des lithiases biliaires et les cirrhoses du foie. Thèse Marseille, 1931, n° 21.

12. Bolgert (M.). — Lésions du pancréas et troubles fonctionnels pancréatiques. Diagnostic en clinique par l'épreuve de sécrétine purifiée. Thèse Paris, 1935, n° 786.

13. Bolgert (M.). — Méthodes fonctionnelles d'exploration du pancréas en clinique. Mal. du foie, des voies biliaires, du pancréas (Flammarion), Paris 1951, 1149-1165.

14. Bondi (S.). — Uber die Indikationnen zur Duodenalsondierung in der allgemeinen ärztlichen Praxis. *Wien Med. Wchschr.*, 1923, *73*, 195-197.

15. Bonnin (H.), Moretti (G.), Pene (P.). — Syndrome carentiel complexe tardif chez un gastrectomisé. *Presse Méd.*, 1952, *60*, n° 35, 762-763.

16. Bonnin (H.), Moretti (G.), Geyer (A.). — Les grosses parotides des cirrhoses alcooliques. *Presse Méd.*, 1954, *62*, n° 70, 1449-1451.

17. Brocq (P.) et Miginiac (G.). — Pancréatites chroniques. *Journ. de Chir.*, 1930, n° 4, *36*, 574-600.

18. Buffet (Y.). — La recherche du pouvoir trypsique des selles pour le diagnostic de l'insuffisance pancréatique externe chez le nourrisson et le jeune enfant. Thèse Bordeaux 1952-1953, n° 25.

19. Caldwell (M.-C.) et Hildebrand (F.-C.). — A method for the direct and quantitative study of Amyloclastic activity of amylases. *Journ. Biol. Chem.*, 1935, *111*, 411-420.

20. Camain (R.) et Pierchon (M.). — Lésions pancréatiques dans le syndrome de dénutrition maligne. *Rev. Col. de Méd. et Chir.*, 1952, n° 208, *24*, 220-221.

21. Carnot (P.) et Amet (P.). — De l'hypertrophie des îlots de Langerhans dans les hépatites alcooliques. *C.R. Soc. Biol.*, 1906, n° 3, *60*, 115-117.

22. Carnot (P.). — Les syndromes hépatico-pancréatiques. *Progrès Méd.*, 1908, *24*, 433-438.

23. Carnot (P.) et Amet (P.). — De la dégénérescence des îlots de Langerhans en dehors du diabète. *C.R. Soc. Biol.*, 1905, *59*, 359-361.

24. Carnot (P.) et Liebert (E.). — De quelques applications pratiques du tubage duodénal au diagnostic et au traitement. *Journ. de Méd et de Chir. Prat.*, 1922, *93*, 229-238.

25. Carnot (P.) et Mauban in Bolgert, 1936.

26. Carter (S.-J.). — Serum amylase finding in chronic alcoholic patients with acute, severe abdominal syndroms. *Ann. Surg.*, 1945, *122*, 117-120.

27. Cattam (R.), Frumusan (P.), Carrasso (R.) et Denis (J.-P.). — Deux cas de syndrome carentiel complexe avec œdème chez les gastrectomisés. *Arch. Mal. App. Digest.*, 1949, *38*, 1168-1176.

28. Causse et Bonnans in Deniges (G.), Chelle (L.) et Labat (A.). — Précis de chimie analytique, Maloine, Paris, 1930.

29. Chabrol (E.). — Les scléroses du pancréas. *Gaz Hôp.* 1907, *30*, n° 4, 543-548-579.

30. Chabrol (E.). — Les pancréatites dans les affections du foie. Thèse Paris, 1910, n° 108.

31 Champy (C.), Kritch (N.) et Lombart (A.). — Adiposité, pancréas et foie des castrats. *C.R. Soc. Biol.*, 1929, *100*, 260-262.

32. Cheramy (F.). — Exploration de la fonction externe du pancréas par la mesure de l'iodurée après ingestion d'huile iodée. *Médecine et Laboratoire*, 1952, n° 12.

33. Chinn (A.-B.), Lavik (P.-S.), Stitt (R.-M.) et Warren-Bucka Loo. — Emploi de protéine iodée étiquetée I 131 dans le diagnostic de l'insuffisance pancréatique. *New-England J. of Med.*, 1952, *247*, n° 23, 877-880.

34. Chiray (M.) et Bolgert (M.). — Le diagnostic des affections pancréatiques par l'épreuve de la sécrétine purifiée. *Press. Méd.*, 1936, *22*, n° 44, 428-431.

35. Chiray (M.), Jeandel-Mercier (A) et Salmon (A.). — Exploration clinique du pancréas, épreuve à la sécrétine. *Press. Méd.*, 1930, *38*, 977-982.

36. Chiray (M.) et Lebon (J.). — Les insuffisances pancréatiques : les ferments pancréatiques du liquide duodénal dans les affections du foie et des voies biliaires. Masson et C°, Paris, 1926, 102-108.

37. Chiray (M.), Lebon (J.) et Gozlan (W.). — Introduction à l'étude de l'insuffisance pancréatique externe par le dosage des enzymes dans le suc duodénal prélevé par tubage. *Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 4 déc. 1925, *49*, 1524-1534. 18 déc. 1925, *49*, 1646-1654. 27 fév. 1926, *1*, 329-335.

38. Chobot (R.) et Glähn (Von W.-C.). — The histological of the pancreas in chronic passive congestion. *Amer. J. Path.*, 1925, *1*, 373-381.

39. Clark (E.-M.-D.). — Pancréatites dans l'alcoolisme aigu et chronique. *Amer. J. Dig.*, 1942, *9*, n° 12, 428-431.

40. Comfort (M.-W.), Gambill (E.-E.) et Baggenstoss (A.-H.). — Chronic relapsing pancreatitis : A study of 29 cases without associated disease of the biliary or gastro-intestinal tract. *Gastroenterology*, 1946, *6*, 239-285, 376-409.

42. Comfort (M.-W) et Osterberg (A.-E.). — Serum amylase and serum lipase in the diagnosis of disease of the pancreas. *J. Lab. et Clin. Méd.*, 1934, *20*, 271-278.

43. Comfort (M.-W.) et Osterberg (A.-E.). — Sécrétion pancréatique chez l'homme après excitation par le chlorure de l'acétylbétaméthylcholine. *Arch. Int. Méd*, 1940, *66*, n° 3, 688-706.

44. Comfort (M.W.), Parker (R.-L.) et Osterberg (A.-E.). — Concentration des enzymes pancréatiques dans le duodénum des sujets normaux et de sujets porteurs d'affections de l'abdomen. *Am. J. Dig. Dis.*, 1939, *6*, 249-254.

45. Davies (J.-N.-P.). — The essential pathology of kwashiorkor. *Lancet*, 1948, *254*, n° 1, 317-320.

46. Davis (J.-E.). — The etiology of pancreatic disease. *Med. Rec.*, 1911, *79*, 860-863.

47. Davison (W.-C.). — A viscosymetric method for the quantitative determination of amylase. *Bull John Hopkins Hosp.*, 1925, *37*, 281-284.

48. Delcourt (A.) et Delcourt (R.). — Dosage de la lipase pancréatique par le Betanaphtyllaurate. *C.R. Soc. Biol.*, 1953, *11* et *12*, 1104-1105.

49. Domzalski (C.-Q.) et Wedge (B.-M.). — Elevated serum amylase in alcoholics. *Am. J. Clin. Path.*, 1948, *4*, 18-43.

50. Douste-Blazy (G.) et Montastruc (P.). — Une méthode d'exploration fonctionnelle du pancréas exocrine. *Gaz. des Hôp.*, 1954, *3*, 37-39.

51. Dragstedt (L.-R.), Van Prohaska (J.) et Harms (H.-P.). Observations sur une substance du pancréas qui permet la survie et prévient le foie gras des chiens dépancréatés. *Am. J. Physiology*, 1936, *117*, 175-184.

52. Dreiling (D.-A.). — Etude de la fonction pancréatique. Test à la sécrétine. *Gastroenterology*, 1951, *18*, 184-196.

53. Dreiling (D.-A.) et Hollander (F.). — Etude de la fonction pancréatique : série d'études cliniques préliminaires avec le test à la sécrétine. *Gastroenterology*, 1948, *11*, 714-729.

54. Dreiling (D.-A.) et Hollander (F.). — Sécrétion pancréatique après sécrétine. *Gastroenterology*, 1950, *15*, 620-627.

55. Dreiling (D.A.), Richman (A.) et Fradkin (M.F.). — Rôle de l'alcool dans l'étiologie des pancréatites. Etudes de l'effet de l'injection intraveineuse d'alcool éthylique sur la sécrétion externe du pancréas. *Gastroenterology*, 1952, *20*, 636-646.

56. Durand (G.) et Binet (E.). — Tubage duodénal: difficultés, causes d'erreur. *Arch. Mal. App. Dig.*, 1923, *13*, 591-600.

57. Edmonson (H.-A.), Bellock (W.-H.) et Mehl (J.-W.). — Chronic pancreatitis and lithiasis. A clinico-pathologic process, and study of 52 cases of chronic pancreatitis. *Am. J. Path.*, 1949, *25*, 1227-1247.

58. Egdahl (A.). — A review of 105 reported cases of acute pancreatitis with special references to etiology. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1907, *18*, 130-136.

59. Farber (E.) et Popper (H.). — Production of acute pancreatitis with ethionine and its prevention by methionine. *Proc. Soc. Exper. Biol. et Med.*, 1950, *74*, 830-840.

60. Fermi et Andersen. — In Buffet.

61. Ferner H. — Les cellules A et B en tant que lieu de formation des hormones antagonistes : glucagone et insuline. *Zeit. Zell. Mikro Anat. Œster.*, 1951, *1*, 64-104.

62. Ferner H. — Le système insulaire du pancréas. *Gecry Th. Verlag*. Stuttgart, 1952.

63. Ferner (H.) et Stoeckenius (W.-J.). — Die Cytogenen des Inselsystems beim Menschen. *Zeit. Zell. Mikro. Anat. Œster.*, 1950, *35*, 147-175.

64. Feyter in Theret.

65. Fitz (R.-H.). — Acute pancreatitis : A consideration of pancreatic hemorrhage, suppurative and gangrenous pancreatitis and disseminated fat nécrosis. *Med. Rec.*, 1889, *35*, 197-201.

66. Fleig (C.). — Intervention d'un processus humoral dans la sécrétion pancréatique par action de l'alcool sur la

muqueuse intestinale. *C. R. Soc. Biol.*, Paris, 1903, 55, *60*, 1277-1278.

67. Friedmann (S.-M.) et Friedmann (C.-L.). — Effect of low protein diet on structure of pancreas (preliminary report). *Canad. M.A.J.*, 1946, *55*, 15-16.

68. Friedreich (N.). — Diseases of the pancreas. Cyclopedie of the Pratice of Medecine. W. Wood and C°, New York, 1878, *8*, 601-602.

69. Fritz (C.). — Contribution à l'exploration fonctionnelle du pancréas exocrine : transit lipidique. Thèse pharm., Strasbourg, 1952, n° 587.

70. Gaede in Theret.

71. Gaultier (R.), Roche (A.) et Baratte (F.). — Chimisme intestinal étudié parallèlement par l'examen du suc duodénal retiré par la sonde et l'examen coprologique des fécès. *Paris Méd.*, 1919, *33-34*, 116-122.

72. Gayet (R.) et Guillaume (M.). — Pancréatite au cours de l'hypertension portale. *Arch. de Méd. Exp. et An. Path.*, 1930, *22*, 860-899.

73. Gillman (T.) et Gillman (J.). — Powdered stomach in treatment of fatty liver and other manifestations of infantile pellagra : With reference to the problems of oedema and staetorrhea in infants and in adults. *Arch. Int. Méd.*, 1945, *76*, 63-74.

74. Girardi (P.). — Sondage duodénal dans le diagnostic et la thérapeutique. *Minerva Mad.*, 1930, *2*, 483-525.

75. Gizelt (A.). — Ueber den Einfluss des Alkohols auf die sekretorische Tatigkeit und die Verdanungsfermente der Bauchspeicheldrüse. *Pflügers Arch. f. d. Ges. Physio.*, 1906, *111*, 620-623.

76. Goldberg (R.-C.), Chaikoff (I.-L.) et Dodge (A.-H.). — Destruction of pancreatic acinar tissue by dl-éthionine. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 1950, *74*, 869-872.

77. Goldstein (N.-P.), Epstein (J.-H.) et Roe (J.-H.). — Etude sur la fonction pancréatique. Méthode simplifiée pour déterminer la lipase sérique avec l'emploi de la tributyrine, aqueuse. Résultats de 100 évaluations normales de cette méthode. *J. Lab. Clin. Méd.*, 1948, *33*, n° 8, 1047-1051.

78. Gomori (G.). — Studies on the cells on the pancreatic islets. *Anat. Rec.*, 1939, *74*, 439-459.

79. Gomori (G.). — Differentiel stain for cell types in the pancreas islets. *Amer. Jour. Path.*, 1939, *15*, 497-500.

80. Gross (J.-B.), Comfort (M.-W.), Wollaeger (E.-E.) et Power (M.-H.). — Total solids, Fat and nitrogen in fécès. A study of patients with Primary parenchymatous hepatic disease. *Gastroenterology*, 1950, *16*, 1, 140-150.

81. Gross (J.-B.), Comfort (M.-W.), Wollaeger (E.-E.) et Power (M.-H.). — La fonction pancréatique externe dans les affections primitives du foie. *Gastroenterology*, 1950, *16*, n° 1, 151-161.

82. Halsted (W.-S.). — Retrojection of the bile into the pancreas a cause of acute hemmorrhagic pancreatitis. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1901, *12*, 179-181.

83. Hanot (V.). — Sur la cirrhose atrophique à marche rapide. *Arch. Gén. de Méd., Paris*, 1882, *2*, 33-49.

84. Harrison (G.-A.). — Chemical methods in clinical medecine. Churchill Edit., Londres, 1947, 506.

85. Harrison (G.-A.) et Schwachmann (H.) in Wirts (E.-W.) et Snape (W.-J.). — Appréciation des tests de la fonction pancréatique. *J.A.M.A.*, 1951, *145*, 876-879.

86. Hartz (P.-H.). — Pancreatic atrophy in infants with fatty liver. *Doc. Neerl. et Indones. Morbis. Trop.*, 1949, *1*, 41-49.

87. Herbut (P.-A.) et Tamaki (H.-T.). — Cirrhosis of liver and diabetes as related to hemochromatosis. *Amerc. J. Clin. Path.*, 1946, *16*, 640-650.

88. Herfort (K.). — Examen de la sécrétion pancréatique externe dans le suc duodénal. *Journ. Belge de Gastroentérologie*, 1938, *6*, n° 6, 397-422.

89. Herfort (K.). — La sécrétion pancréatique au cours de certaines affections hépato-biliaires. *Gastroenterologia*, 1947, *72*, n° 2, 51-59.

90. Herlaut (M.). — Mise en évidence de la somatotrophine dans les suspensions de granulations acidophiles de l'hypophyse, par son influence sur les cellules A du pancréas. *C.R. Acad. des Sciences*, 28 mars 1955.

91. Herxheimer (G.). — Ueber Pankreascirrhose. *Virchows Arch.*, 1906, *183*, 228-341.

92. Hess (O.). — Greuzgebeite der Medezin und Chirurgie, 1909, *19*, 637-652.

93. Hickel et Normann in Theret.

94. Hillemand (P.), Nardi (C.), Viguié (R.), Chaoçât Y.), Bocquim (R.), Maffeil (D.) et Roll. — A propos d'un nouveau cas de syndrome œdémateux avec ascite, par hypoprotidémie, séquelle de gastrectomie 2/3 pour ulcère. *Sem. des Hôp.*, 1951, *27*, 3509-3516.

95. Hintereger in Theret.

96. Hirschberg (M.). — Zur Funktionspruefung des pancreas. *Deutsche Med. Wochenschr.*, 1910, *56*, 1992-1997.

97. Katsch (G.). — Formes frustes des pancréatites : Diagnostic. *Klin. Wochenschr.*, 1923, *2*, 1804-1806.

98. Katsch (G.) et Friedrich (Von L.). — Bauchspeichelflüss auf Aetherreiz. Ein Verfahren Zugleich ein Beitrag über Pankreasfonktion bei gastricher Achylie. *Klin. Wochenschr.*, 1922, *1*, 112-115.

99. Kirshbaum (J.-D.) et Shurf (M.). — Alcoholic cirrhosis of the liver : A clinical and pathologic study of 350 fatals cases selected from 2267 cases. *J. Lab. and Clin. Med.*, 1943, *28*, 721-731.

100. Klippel (M.) et Lefas (E.). — Le pancréas dans les cirrhoses veineuses du foie. *Rev. de Méd.*, 1903, *23*, 23-29.

101. Knight (W.-A.), Muether (R.-O.) et Sommer (A.-J.). — Chronic recurrent pancreatitis. Serial serum diastase levels following prostigmin stimulation. *Gastroenterology*, 1949, *12*, 34-38.

102. Kristal (J.). — Cystic and other changes in pancreas of rats fed diet of mealie meal and sour milk. *South. African. J. M. Sc.*, 1947, *12*, 47-52.

103. Kuwschinski (W). in Gizelt. — A Diss. St-Petersbourg, 1888, 532.

104. Labbe (M.) et Nepveux (F.). — Diagnostic de l'insuffisance pancréatique. *Press. Méd.*, 1931, *36*, 649-650.

105. Lagerlöf (H.). — Pancreatic function and pancreatic disease studied by means of secretin. Mac Millan C°, New-York, 1942.

106. Lindsay (S.), Entemman (C.) et Chaikoff (I.-L.). — Pancreatitis accompanying hepatic disease in dogs fed a high fat low protein diet. *Arch. Path.*, 1948, *45*, 635-638.

107. Lium (R.) et Maddock (S.). — Etiology of acute pancreatitis. *Surgery*, 1948, *29*, 593-604.

108. Mac Clure (C.-W.) — Clinical application of pathologic physiology of external secretions of liver and pancreas. *A. J. M. Sc.*, 1928, *176*, 309-321.

109. Mac Clure (C.-W). — Etude de la fonction pancréatique. Concentration enzymatique du suc duodénal normal et pathologique. *Amer. J. of Med. Sc.*, 1924, *167*, 649-664.

110. Mac Clure (C.-W.), Wetmore (A.-S.) et Reynolds (L.). — Nouvelles méthodes d'estimation de l'activité enzymatique du contenu duodénal chez des hommes normaux. *Arch. Int. Méd.*, 1921, *27*, 706-715.

111. Mac Gowan (J.-M.), Butscu (W.), Walters (W.). — Pressure in the common bile duct of man; its relation to pain following cholecystectomy. *J.A.M.A.*, 1936, *106*, 2227-2230.

112. Mac Kay (M.-E.). — The Action of histamine on the secretin secretory and motor phenomena in the digestive tract. Ph. D. Thesis Montréal, 1950.

113. Mac Nie (A.-C.). — Etiology of acute pancreatitis. *Biol. M. J.*, 1932, 2, 1926-1928.

114. Mac Whorter (G.-L.). — Acute pancreatitis, report of 64 cases. *Arch. Surg.*, 1932, 25, 958-990.

115. Magalhaes-Carvalho. — A esteatose hepatica na distrofia pluricarencial hidropigenica da infância. *Méd. Cir. Farm.*, 1946, *122*, 303-318.

116. Magalhaes-Carvalho, Pinto (A.-G.), Schmidt (M.-M.), Potsch (N.) et Costa (N.). — Distrofia pluricarencial hidropigênica. *J. Pediatric Rio de Janeiro*, 1945, *11*, 395-439.

117. Manson-Bahr (P.-E.-C.). — Malignant malnutrition in Fiji. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1951, *44*, n° 5, 555-558.

118. Malinowski (T.-S.). — La réponse de l'amylase du sérum après administration des stimulants de la fonction pancréatique pour l'étude des maladies du pancréas. *Amer. J. of the Med. Sc.*, 1951, 222, 440-445.

119. Montgomery (M.-L.). — Influence de la sécrétion interne du pancréas sur le métabolisme des lipides. *Ann. Surg.*, 1941, *114*, n° 8, 441-455.

120. Montgomery (M.-L.), Entenman (C.), Chaikoff (I.-L.). — The estimation of the anti-fatty liver factor in pancreas and in pancreatic juice by use of the completely depancreatized dog maintened with insulin. *Amer. Jour. Physio.*, 1944, *141*, 216-220.

121. Moretti (G.). — Les stéatoses hépatiques diététiques en pays tropical. *Ann. de la Nutrit. et de l'Aliment.*, 1953, 7, C-217-C-250.

122. Moretti (G.) et Geyer (A.). — Syndrome carentiel post-gastrectomie. Etude clinique, biologique et histo-chimique. A paraître dans la *Presse Méd.*, 1955-1956.

123. Myers (W.-K.) et Keefer (C.-S.). — Acute pancreatic necrosis in acute and chronic alcoholism. *New-England J. Med.*, 1934, *210*, 1376-1380.

124. Myhre (J.), Nesbitt (S.) et Hurly (J.-T.). — Reponses of serum amylase and lipase to pancreatic stimulation on test of pancreatic function mecholyl-secretin and morphine-secretin tests. *Gastroenterology*, 1949, *13*, 127-134.

125. Myrbäck (K.) et Gjörling (L.-G.). — Méthodes de dosage d'amylases. *Arkiv Kemi Mineral. Geol.*, 1945, *20 A*, 5.

126. Nadas (A.-S.), Gogan (G.), Landing (B.-H.) et Schwachman (H.). — Etude sur la fibrose du pancréas. *Pediatrics Springfield*, 1952, *10*, 319-327.

127. Nakamura (N.). — Untersuchungen über das Pankreas bei Föten, Neugeborenen, Kindern und in Pubertätsalter. *Virchows Arch.*, 1924, *253*, 286-349.

128. Newman (H.-W.) et Mehrtens (H.-G.). — Effect of intravenous injection of ethyl-alcohol on gastric secretion in man. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 1932, *30*, 145-148.

129. Normet (L.). — Renseignements complémentaires sur la pathogénie de la bouffissure d'Annam, maladie de carence. *Bull. Ac. de Méd.*, Paris, 1937, *117*, 239-242.

130. Nothman (M.). — The values of functionnal test for the diagnostic of diseases of the pancreas. *Ann. Int. Méd.*, 1951, *34*, n° 6, 1358-1372.

131. Opie (E.-L.). — Diseases of the pancreas. Ist causes and nature. J. B. Lippincott C°, London, 1910.

132. Opie (E.-L.). — Les causes et les variétés des pancréatites chroniques interstitielles. *Am. J. Med. Sc.*, 1902, *123*, 845-850.

133. Pavel (I.), Florian (I.) et Radvan (I.). — La valeur des épreuves de la fonction hydrocarbonée du foie, spécialement de l'épreuve de galactose. *Ann. de Méd.*, 1935, *35*, 380-403.

134. Pavel (I.), Florian (I.) et Radvan (I.). — La participation du pancréas au syndrome de l'ictère catarrhal. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1932, *48*, 1667-1677.

135. Phillips (A.). — Pathogénie et caractère clinique de la pancréatite chronique. *Arch. of. Int. Med. Chicago*, 1954, *93*, 337-354.

136. Poggenpohl (S.-M.). — Zür Frage der Veränderungen des Pankreas bei Leberzirrhose. *Virchows Arch. f. Path. Anat.*, 1909, *196*, 466-501.

137. Popper (H.-L.) et Necheles (H.). — Relation of pancreatic secretion to fatty changes in liver. *Proc. Soc. Exp. Biol et Med.* 1942, *51*, 63-65.

138. Popper (H.-L.) et Sorter (H.-A.). — Blood enzyme after ligature of all pancreatic ducts. *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 1941, *48*, 384-388.

139. Pringshein (H.). — Chemistry of the saccharides. McGrow-Hill Book C°, New-York, 1932.

140. Ralli (E.-P.), Rubin (S.-H.) et Present (C.-H.). — The liver lipids and fécal excretion of fat and nitrogen in dogs with ligated pancreatic ducts. *Amer. Journ. Physiol.*, 1938, 122, 43-47.

141. Rich (A.-R.) et Duff (G.-L.). — Experimental and pathological studies on the pathogenesis of acute hemorrhagic pancreatitis. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1936, *58*, 212-259.

142. Richet (C.). — Carences alimentaires et pathologie interne. *Presse Méd.*, 1938, *46*, 1777-1779.

143. Richman (A.) et Colp (R.). — Chronic relapsing pancreatitis. Treatment by subtotal gastrectomy and vagotony. *Ann. Surg.*, 1950, *131*, 145-158.

144. Rössle (R.) et Roulet (F.). — Mass und Zahl in der Pathologie. Berlin, 1932.

145. Russell (W.-C.), Taylor (M.-W.) et Lane (J.-W.). — *Feder. Proc.*, 1950, *9*, 368.

146. Sachar (L.-A.), Probstein (J.-G.) et Whittico (J.-M.). — Effect of pancreatic stimulants on blood diastases. *Gestroenterology*, 1951, *18*, 104-113.

147. Schmieden (V.). — Ueber pankreas cirrhose, *München Med. W.*, 1906, *533*, 2281-2291.

148. Schwachmann (H.), Patterson (P.-R.) et Laguna (J.). — Studies in pancreatic fibrosis, a simple diagnostic film test for stool trypsin. *Pediatrics*, 1949, *4*, 222-230.

149. Seifert (C.). — Les altérations du pancréas dans les cirrhoses du foie et la stase sanguine. *Deutsch. Zsch. für Verd. und Stoff.*, 1951, *11*, n° 5, 230-246.

150. Sendrail (M.) et Bazex (A.). — Critères cytologiques d'activité fonctionnelle du pancréas endocrine. *Ann. d'endocrinologie*, 1945, *6*, 176-194.

151. Sjöberg (S.-G.). — Rôle des maladie du foie et des voies biliaires dans le développement de la pancréatite. *Gastroenterologia*, 1953, *80*, n° 5, 263-282.

152. L'examen fonctionnel du pancréas et ce que l'on peut en attendre dans les affections chroniques de cet organe. *Gastroenterologia*, 1944, *69*, n^{os} 5-6, 133-257.

153. Somogyi (M.). — Micromethodes for the estimation of diastase. *Journ. Biol. Chem.*, 1938, *125*, 399-400.

154. Steinhaus (F.). — Ueber das Pancreas bei Leber Cirrhose. *Deutsch. Arch. für Klin. Med.*, 1902, *74*, 737-776.

155. Stinson (J.-C.), Bäggenstoss (A.-H.) et Morlock (C.-J.). — Les lésions pancréatiques associées aux cirrhoses du foie. *Amer. Journ. Clin. Path.*, 1952, *22*, 117-126.

156. Symmers (W.). — Acute alcoholic pancreatitis. *Dublin J. M. Sc.*, 1917, *143*, 244-247.

157. Tayeau (F.). — Les lipides dans l'exploration fonctionnelle hépatique. *Sem. des Hôp.*, 1951, *92*, n° 27, 3702-3707.

158. Theret (C.). — Contribution à l'étude du pancréas endocrine. Thèse Paris, 1952, n° 542.

159. Le pancréas endocrine et les agressions à distance. *Biol. Méd.* 1953, *42*, n° 6, 609-652.

160. Thomas (E.). — La sécrétion externe du pancréas. *Springfield*, Illinois, 1950.

161. Thompson (M.-D.) et Trowell (H.-C.). — Pancreatic enzyme activity in duodenal contents of children with type of Kwashiorkor. *Lancet*, 1952, *262*, n° 1, 1031-1035.

162. Tokayoski-Yvosa. — In *Bolgert*, 1951.

163. Trémolière (F.) et Cheramy (P.). — Epreuve d'exploration fonctionnelle du pancréas par l'huile iodée. *Doc. Méd.*, 1938, *36*, 5-11.

164. Tusques (J.). — Formation d'îlots de Langerhans dans le pancréas des castrats. *C. R. Soc. Biol.*, 1938, *129*, 1103-1106.

165. Vague (J.). — Troubles endocriniens dans la cirrhose du foie. *Maroc Médical*, 1954, *347*, n° 33, 343-347.

166. Veghelyi (P.-V.). — Pancreatic function in nutritional œdema. *Lancet*, 1948, *245*, n° 1, 497-498.

167. Veghelyi (P.-V.), Kemeny T.-T.), Pozsonyi (J.) et Sos (J.). — Dietary lesions of the pancreas. *Amer. Journ. Dis. Child.*, 1950, *80*, 390-403.

168. Verne (J.). — Formule cellulaire des îlots de Langerhans et stéatose hépatique au cours de l'intoxication par l'amanite phalloïde. *C. T. Soc. Biol.*, 1949, *10*, 668-670.

169. Verne (J.) et Hebert (S.). — Modifications cytologiques du pancréas au cours des régimes déficients en protides chez le rat. *C. R. Acad. Sciences*, 1953, *22*, 236, 2170-2172.

170. Villaret (M.), Justin-Besançon (L.), Delarue (J.) et Klotz (H.-P.). — Altérations de certaines glandes endocrines au cours de l'alcoolisme chronique. *Presse Méd.*, 1938, *105*, 2115-2117.

171. Warter (J.). — Les tests d'exploration fonctionnelle du pancréas exocrine. *Rev. du Prat.*, 1952, *2*, n° 12, 255-273.

172. Waterlow (J.-C.). — Liver cholineesterase in Malnourished infants. *Lancet*, 1950, *258*, n° 1, 908-909.

173. — *Spec. Rep. Ser. Nod. Res. Coun. Lond.* 1948, n° 263.

174. Weiner (H.-A.) et Tennant (R.). — A statistical study of acute hemorrhagic pancréatitis. *Amer. Journ. Med. Sc.*, 1938, *196*, 167-176.

175. Wendt (H.). — Ueber Störungen der fettresorption bei Lebercirrhose und anderer Erkrankrugen. *Klin. Wschreschr.*, 1929, *8*, 1566-1568.

176. West (C.-D.), Wilson (J.-L.) et Eyles (R.). — Blood aminonitrogen levels: changes in blood aminonitrogen levels following ingestion of protein and of protein hydrolysate in infants with normal and with deficient pancreatic function. *Amer. Journ. Dis. Child*, 1946, *72*, 251-273.

177. Willstatter (R.) et Schudel (G.). — In *Acta Chem. Scandanavica*, 1941, *1*, 32-33.

178. Willstätter (R.), Waldschmidt-Leitz (E.) et Memmen (F.). — Bestimmung der pankreastischen Fettspalting. *Ztschr. f. Physio. Chem.*, 1923, *125*, 93-131.

179. Wohlgemuth (J.). — Ueber eine neue Methode zur quantitativen Bestimmung des diastatischen Ferments. *Biochim. Ztschr.*, 1908, *9*, 1-9.

180. Zitovitch (L.-S.). — Cité par Balkin : *B. P. Trans. Milit. Med. Acad.*, Saint-Pétersbourg, 1905, n° 3.